

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|--|--|--|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 487/04, A61K 31/505 // (C07D 487/04, 239:00, 231:00) | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/40384 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. September 1998 (17.09.98) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01086 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. Februar 1998 (26.02.98) (30) Prioritätsdaten: 197 09 877.0 11. März 1997 (11.03.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HANING, Helmut [DE/DE]; In der Beek 107 a, D-42113 Wuppertal (DE). NIEWÖHNER, Ulrich [DE/DE]; Gartenstrasse 3, D-42929 Wermelskirchen (DE). ROSENTER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42349 Wuppertal (DE). SCHENKE, Thomas [DE/DE]; Mühlenstrasse 113, D-51469 Bergisch Gladbach (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, D-42113 Wuppertal (DE). BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestrasse 73, D-42115 Wuppertal (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, D-42113 Wuppertal (DE). SCHÜTZ, Helmuth [DE/DE]; Weinweg 51, D-93049 Regensburg (DE). THOMAS, Günter [DE/DE]; Henselweg 5, D-42115 Wuppertal (DE). | | (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> | |
| (54) Title: 1,5-DIHYDRO-PYRAZOLO[3,4-D]-PYRIMIDINONE DERIVATIVES (54) Bezeichnung: 1,5-DIHYDRO-PYRAZOLO[3,4-D]-PYRIMIDINON-DERIVATE (57) Abstract <p>The invention relates to 1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidinone derivatives which are produced by condensing the pyrimidone heterocycle on the appropriately substituted pyrazoles. Said compounds are suitable as active substances in medicaments, specially in medicaments used to treat cardiovascular and cerebrovascular diseases, peripheral vascular diseases and diseases of the urogenital tract.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die 1,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidinon-Derivate werden hergestellt, indem man an die entsprechend substituierten Pyrazole den Pyrimidionheterocyclus ankondensiert. Die Verbindungen eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen, peripheren Gefäßerkrankungen sowie Erkrankungen des Urogenitaltraktes.</p> | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | | |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CM | Kamerun | | | PL | Polen | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CZ | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

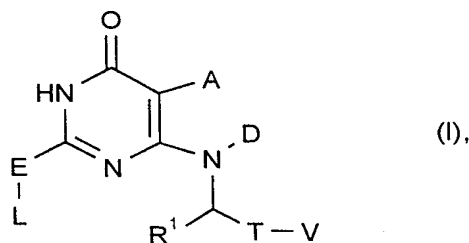
1,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidinon-derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft 1,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidinon-derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen, peripheren Gefäßerkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems.

Phosphodiesterasen (PDE's) spielen eine wesentliche Rolle in der Regulation des intrazellulären cGMP und cAMP-Spiegels. Von den bisher beschriebenen Phosphodiesterase-Isoenzymgruppen PDE I bis PDE V [Nomenklatur nach Beavo and Reifsnyder (vgl. Beavo, J.A. and Reifsnyder, D.H.: Trends in Pharmacol. Sci 11, 150 - 155 (1990))] sind die Ca-Calmodulin aktivierte PDE I, die cGMP stimulierbare PDE II und die cGMP spezifische PDE V im wesentlichen für den Metabolismus von cGMP verantwortlich. Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung dieser cGMP metabolisierenden PDE's im Gewebe sollten selektive Inhibitoren je nach Gewebsverteilung des entsprechenden Isoenzyms die c-GMP-Spiegel im entsprechenden Gewebe anheben. Dieses kann zu einer spezifischen antiaggregatorischen, antispastischen, gefäßdilatierenden, und/oder antiarrhythmischen Wirkung führen.

Außerdem sind aus US-5 294 612, US-4 211 731, US-3 211 732, WO 96/28448 und WO 96/28429 6-Heterocycl-yl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-one und 6-substituierte Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one bekannt, die bei Bluthochdruck, Angina und Herzerkrankungen eingesetzt werden können.

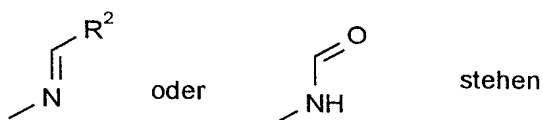
Die vorliegende Erfindung betrifft jetzt 1,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-b]-pyrimidinon-derivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel

5



worin

10

R^2 Aryl bis 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Hydroxyl, Trifluormethyl, Halogen, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

15

Wasserstoff, Trifluormethyl, Cyano, Carboxyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20

R^1 für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe der Formel -
25 NR^3R^4 oder $-OSO_2R^5$ substituiert ist,

worin

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

5 R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest $-NR^6$ enthalten kann,

worin

10 R^6 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl ist bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

15 R^5 Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

E für eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylenkette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind,
20 oder
für die C=O-Gruppe steht,

L und V gleich oder verschieden sind und für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten
25 Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O stehen, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(W)_a-NR^7R^8$ substituiert sind,

30

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

W einen Rest der Formel $-\text{CO}$ oder $-\text{SO}_2$ bedeutet,

5 R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^3 und R^4 haben,

und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen
 oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokon-
 10 densierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O
 substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden
 durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch gerad-
 kettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkox oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5
 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(\text{W}')_b - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ substituiert
 15 sind,

worin

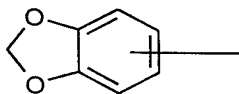
20 b die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder
 verschieden ist,

R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung von R^3 und R^4 haben und mit dieser
 gleich oder verschieden sind,

25 W' die oben angegebene Bedeutung von W hat und mit dieser gleich oder
 verschieden ist,

oder

30 L für einen Rest der Formel



steht

oder

V für Methyl steht,

5

T für einen Rest der Formel $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}-$ steht,

worin

10 X eine Bindung bedeutet oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die
-NH-Gruppe bedeutet,

Y eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 9 Kohlen-
stoffatomen bedeutet,

15

und deren Tautomere und Salze.

Die erfindungsgemäßen Stoffe können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung
sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

20

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen
mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorga-
nischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder
Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise
25 Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure,
Benzoessäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsul-
fonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

30

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der
erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen.
Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie
Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie

beispielsweise Ethylamin, Di-bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

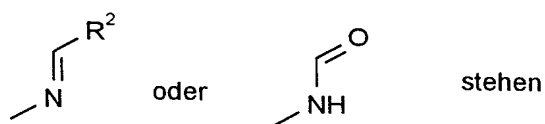
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in verschiedenen stereochemischen Formen auftreten, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Antipoden als auch die Racemformen sowie die Diastereomereengemische. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Indolyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Thienyl, Indolyl und Furyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



worin

R^2 Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Hydroxyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder

Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder

Wasserstoff, Trifluormethyl, Cyano, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R^1 für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,
oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$ oder $O-SO_2-R^5$ substituiert ist,

worin

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-Piperidinyl- oder Piperazinylring bilden, wobei letzterer gegebenenfalls über die Stickstofffunktion durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und

R^5 Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

E für eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylenkette mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder
für die C=O-Gruppe steht,

5

L und V gleich oder verschieden sind und für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Indolyl oder Furyl stehen, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Nitro, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(W)_aNR^7R^8$ substituiert ist,

10

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

W einen Rest der Formel -CO oder -SO₂ bedeutet,

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,

20

und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Indolyl, Thienyl oder Furyl gegebenenfalls durch Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrol oder Pyrimidyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(W')_bNR^9R^{10}$ substituiert sind,

25

worin

30

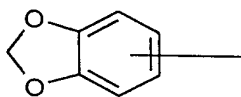
b die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

W' die oben angegebene Bedeutung von W hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

5 R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,

oder

L für einen Rest der Formel



steht

10 oder

V für Methyl steht,

T für einen Rest der Formel -CH₂-X-Y- steht,

15

worin

X eine Bindung bedeutet oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die -NH-Gruppe bedeutet,

20

Y eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und deren Tautomere und Salze.

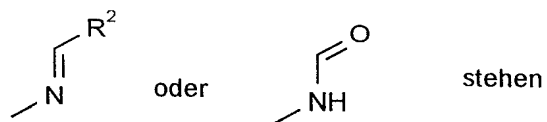
25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

30

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



worin

R^2 Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Hydroxyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

oder
 Wasserstoff, Trifluormethyl, Cyano, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R^1 für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder
 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe der Formel- NR^3R^4 oder $\text{O-SO}_2\text{R}^5$ substituiert ist,

worin

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Piperdiny- oder Piperazinyling bilden, wobei letzterer gegebenenfalls über die Stickstofffunktion durch Methyl substituiert ist,

und

5 R^5 Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

E für eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylenkette mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder

10 für die C=O-Gruppe steht,

L und V gleich oder verschieden sind und für Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Indolyl oder Pyridyl stehen, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(W)_aNR^7R^8$ substituiert sind,

worin

20 a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

W einen Rest der Formel -CO oder -SO₂ bedeutet,

25 R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^3 und R^4 haben,

30 und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(W')_bNR^9R^{10}$ substituiert sind,

worin

b die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

5

W' die oben angegebene Bedeutung von W hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

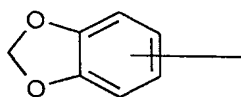
R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,

10

oder

L

für einen Rest der Formel



steht

oder

15

V für Methyl steht,

T für einen Rest der Formel -CH₂-X-Y- steht,

20

worin

X eine Bindung bedeutet oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die -NH-Gruppe bedeutet,

25

Y eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet

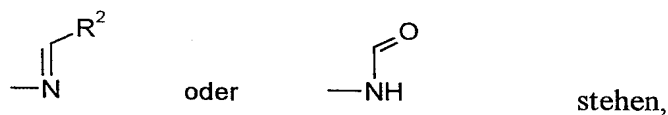
und deren Tautomere und Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



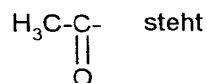
10

worin

R^2 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

R^1 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht oder für einen Rest der Formel



20

E für eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Hydroxyl substituiert ist,

T für einen Rest der Formel $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}-$ steht,

25

worin

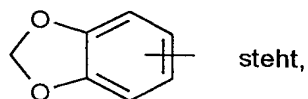
X eine Bindung bedeutet und

Y eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

V für Methyl oder Phenyl steht,

5

L für einen Rest der Formel

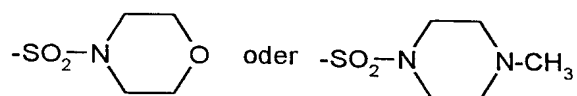


10

oder

für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Pyridyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Amino oder durch einen Rest der Formel $-\text{SO}_2-\text{NHCH}_3$,

15



substituiert ist,

und/oder durch Phenyl oder durch Nitro substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

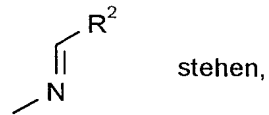
20

und deren Tautomere und Salze.

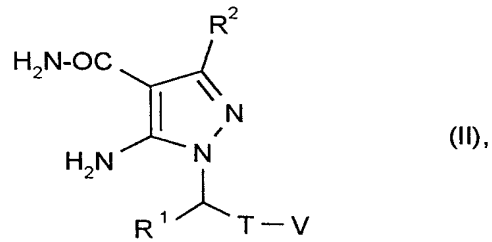
Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

25

[A] im Fall A und D gemeinsam für den Rest der Formel



zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



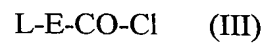
5

in welcher

R^1 , R^2 , T und V die angegebene Bedeutung haben,

10

durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



15

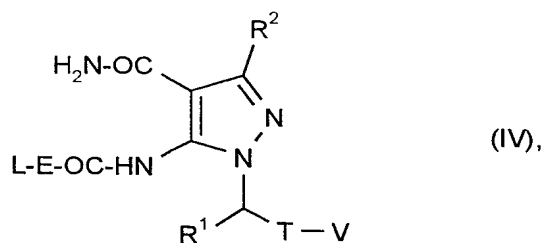
in welcher

E und L die angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base,

20

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

5 E, L, T, V, R¹ und R² die angegebene Bedeutung haben,

überführt und anschließend mit Basen cyclisiert,

oder

10

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) unter direkter Cyclisierung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)



15

in welcher

E und L die oben angegebene Bedeutung haben,

20

und

R¹¹ für Methyl oder Ethyl steht,

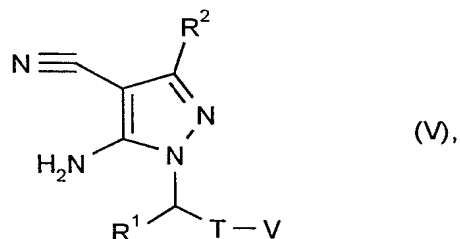
umsetzt,

25

und in einem zweiten Schritt in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base cyclisiert,

oder

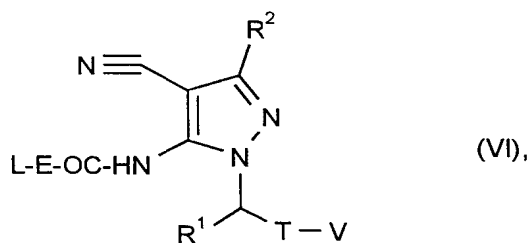
[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

R¹, R², T und V die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R¹, R², E, L, T und V die oben angegebene Bedeutung haben,

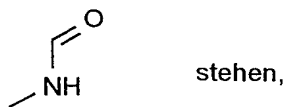
umsetzt,

und in einem 2. Schritt in werten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base und eines Oxidationsmittels cyclisiert,

oder

[D] im Fall, daß A und D gemeinsam für den Rest der Formel

5



die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher R^2 für Methoxy steht, in dem System Natriumjodid / Trimethylchlorsilan in inerten Lösemitteln umsetzt,

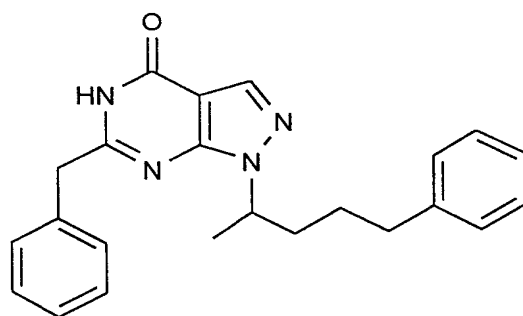
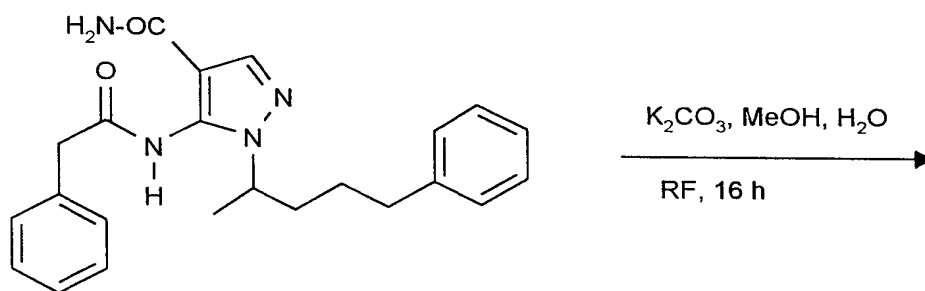
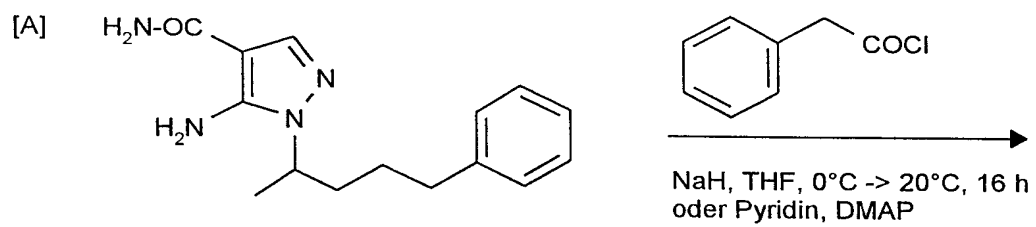
10

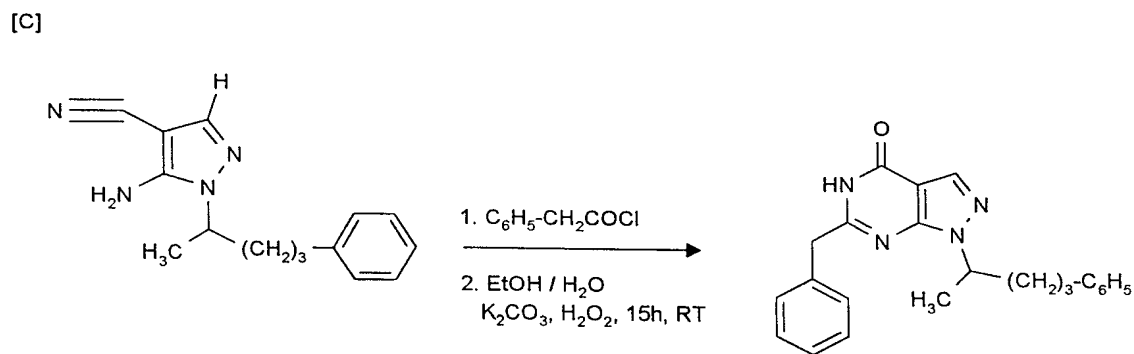
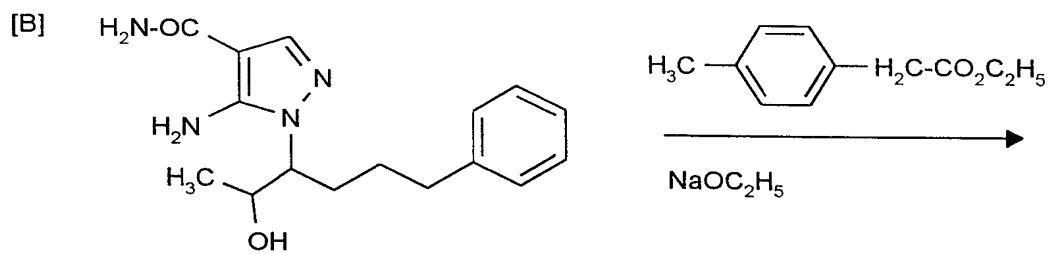
und gegebenenfalls die unter R^1 aufgeführten Substituenten durch Folgereaktionen wie Acylierung, Oxidation, Substitution und/oder Reduktionen einführt bzw. derivatisiert,

und ebenso die oben unter L und V aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden einführt und/oder variiert.

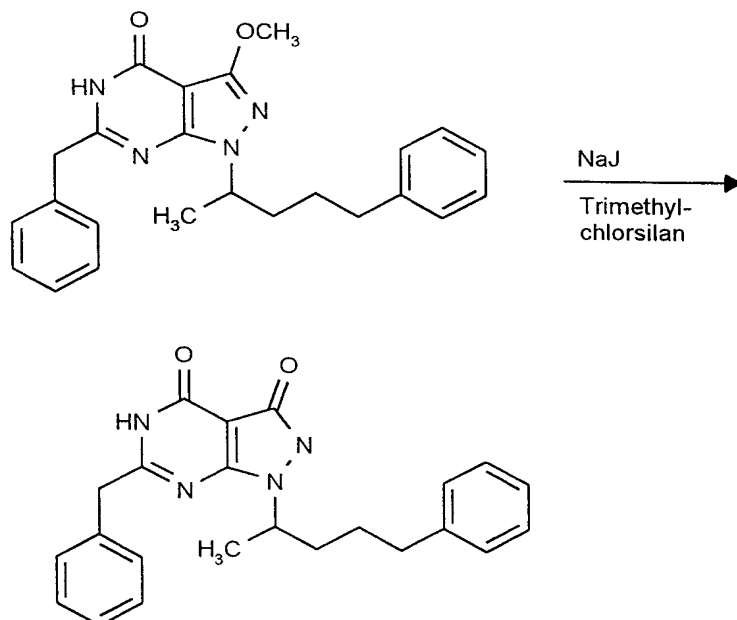
15

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:





[D]



Für den ersten Schritt des Verfahrens [A] und für das Verfahren [C] eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glykoldimethylether oder Toluol, Hexamethylphosphorsäuretriamid und Pyridin. Selbstverständlich ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Toluol oder Pyridin.

- 10 Als Basen eignen sich im allgemeine Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.
- 15 Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 4 mol, bevorzugt von 1,2 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) und (V) eingesetzt.

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C, bevorzugt von 0°C bis 100°C.

- 5 In einer Variante wird die Umsetzung in Pyridin, dem eine katalytische Menge DMAP zugesetzt wird, durchgeführt. Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

Als Lösemittel für die Cyclisierung eignen sich die üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol,
10 Butanol oder t-Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder t-Butanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

- 15 Als Basen eignen sich für die Cyclisierung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-
20 butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid und Kalium-tert.-butanolat.

- Bei der Durchführung der Cyclisierung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 2 bis 6 mol, bevorzugt von 3 bis 5 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der Formel
25 (IV), eingesetzt.

Als Oxidationsmittel für die Cyclisierung eignen sich beispielsweise Wasserstoffperoxid oder Natriumborat. Bevorzugt ist Wasserstoffperoxid.

- 30 Die Cyclisierung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 160°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels durchgeführt.

Die Cyclisierung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 5 Als Lösemittel für das Verfahren [B] eignen sich die oben aufgeführten Alkohole, wobei Ethanol bevorzugt ist.

10 Als Basen für das Verfahren [B] eignen sich Alkoholate, wie beispielsweise Natrium-methanolat, -ethanolat, isopropylat oder Kalium-tert.-butylat. Bevorzugt ist Natrium-ethanolat.

Die Base wird in einer Menge von 2 bis 8 mol, bevorzugt von 3 mol bis 6 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

- 15 Als Lösemittel für das Verfahren [D] ist Acetonitril bevorzugt. Das Verfahren wird im allgemeinen unter Rückfluß und Normaldruck durchgeführt.

20 Die Umsetzung mit Alkylsulfonsäurechloriden erfolgt, ausgehend von den entsprechenden freien Hydroxyverbindungen, in einem der oben aufgeführten Lösemittel und einer der Basen, vorzugsweise mit Dichlormethan und Triethylamin in einem Temperaturbereich von -20°C bis +20°C, vorzugsweise 0°C und Normaldruck.

25 Die Einführung des Azidrestes erfolgt im allgemeinen durch Umsetzung der entsprechenden Alkylsulfonyloxy substituierten Verbindungen mit Natriumazid in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Dimethylformamid, in einem Temperaturbereich von 50°C bis +120°C, vorzugsweise 100°C und Normaldruck.

30 Die Ketone werden ausgehend von den entsprechenden Hydroxyverbindungen nach bekannten Methoden (Swern-Oxidation oder Collins-Oxidation) hergestellt.

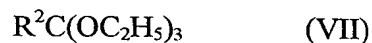
Die Variationen der Substituenten an den Aromaten werden nach bekannten Methoden durchgeführt.

Die enantiomerenreinen Verbindungen sind nach üblichen Methoden, beispielsweise durch Chromatographie der racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auf chiralen Phasen oder durch die Verwendung chiraler Ausgangsverbindungen zugänglich.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man im Fall $R^2 \neq OCH_3$, Malonsäuredinitril mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

10

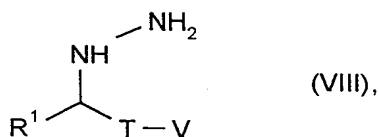


in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

15

umsetzt und in einem zweiten Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



20

in welcher

R^1 , T und V die angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln umgesetzt,

25

und im Fall $R^2 = OCH_3$, die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) direkt mit 1,1-Dimethoxy-2,2-dicyano-ethylen umgesetzt.

30

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte der Verfahren eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu

gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt sind im Fall $R^2 \neq OCH_3$ Acetonitril und Pyridin im Fall von $R^2 = OCH_3$.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +180°C, bevorzugt von +30°C bis +150°C durchgeführt.

Dies erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck zu arbeiten (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (VI) sind größtenteils neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (IIIa), (VII) und (VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) mit einem der oben aufgeführten Oxidationsmittel, vorzugsweise Wasserstoffperoxid, in Anwesenheit von Ammoniak oder Dichlormethan oder mit einem Phasentransfer-Katalysator umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind teilweise bekannt oder neu oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der c-GMP metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem differenzierten Anstieg von c-GMP. Eine Erhöhung des c-GMP-Spiegels, kann zu einer antithrombotischen, vasodilatatorischen und/oder antiarrhythmischen Wirkung führen. Die differenzierende Wirkung wird von der Verteilung der Isoenzyme im Gewebe mitbestimmt.

Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor) und ANP (atrial natriuretic peptide), die den cGMP-Spiegel steigern.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks, neuronaler Hypertonie, stabiler und instabiler Angina, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass eingesetzt werden. Die relaxierende Wirkung auf glatter Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Impotenz und Inkontinenz. Weiterhin können sie auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen haben.

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

Die c-GMP stimulierbare PDE II, die c-GMP hemmbare PDE III und die cAMP spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca^{2+} -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorto isoliert. Die c-GMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ^R Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Phar-

macology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM
5 Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl₂, 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder
800 Bq ³HcAMP oder ³HcGMP enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden
Nucleotide ist 10⁻⁶ mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die
Enzymmenge ist so bemessen, daß während der Inkubationszeit von 30 min ca 50% des
Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als
10 Substrat ³HcAMP verwendet und dem Ansatz 10⁻⁶ mol/l nicht markiertes cGMP
zugesetzt. Um die Ca-Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktions-
ansatz noch CaCl₂ 1 µM und Calmodulin 0,1 µM zugesetzt. Die Reaktion wird durch
Zugabe von 100 µl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100
µl des Reaktionsansatzes werden auf der HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online"
15 mit einem Durchflußscintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkon-
zentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50% vermindert ist.
Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [³H] cAMP-SPA enzyme assay"
und der "Phosphodiesterase [³H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life
Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchs-
20 protokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der PDE2 wurde der [³H] cAMP
SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10⁻⁶ M cGMP zur Aktivierung des
Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDE1 wurden Calmodulin 10⁻⁷ M und
CaCl₂ 1µM zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE5 wurde mit dem [³H] cGMP SPA
assay gemessen.

Inhibition der Phosphodiesterasen in vitro

| Bsp.-Nr. | PDE I IC ₅₀ [nM] | PDE II IC ₅₀ [nM] | PDE V IC ₅₀ [nM] |
|----------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 9 | 300 | 300 | 300 |
| 10 | 300 | 500 | 50 |
| 11 | > 10.000 | 100 | 50 |
| 32 | 500 | 300 | 300 |
| 33 | 500 | 500 | 800 |

Die Verbindungen wurden auf antihypertensive Aktivität am narkotisierten Schwein untersucht.

Die erektionsauslösende Wirkung wurde am narkotisierten Kaninchen gemessen. (C.G. Stief et al. World Journal Urology 1990, S. 233-236).

Die Substanzen wurden in Dosierungen 0,03 bis 10 mg/kg direkt in den Corpus cavernosum, intraduodenal, rektal, oral, transdermal oder intravenös appliziert.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als

Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

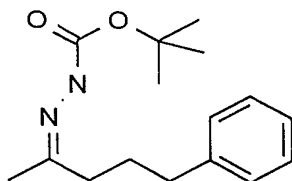
5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

10 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Ausgangsverbindungen:**Beispiel I**

5 N'-(1-Methyl-4-phenyl-butyliden)-hydrazin-carbonsäure-tert-butyl ester



10.2 g (63 mmol) 5-Phenylpentan-2-on und 8.44 g (62 mmol) tert-Butylcarbazat werden
10 in 100ml Heptan gelöst, 20min bei Raumtemperatur und 60 Minuten unter Rückfluß
gerührt. Es wird 5 Stunden bei 4°C kristallisiert, abgesaugt, mit Pentan gewaschen und
getrocknet.

Ausbeute: 14.6g (96%).

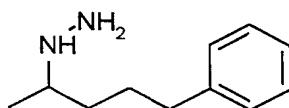
$R_f=0.15$ (PE/EE=9:1)

15

Beispiel II

(1-Methyl-4-phenyl-butyl)-hydrazin

20



10.53 g (38 mmol) N'-(1-Methyl-4-phenyl-butyliden)-hydrazin-carbonsäure-tert-butyl
ester werden in 30 ml THF und 40ml Methanol gelöst, mit 2.77 g (44 mmol) NaBH₃CN
25 versetzt und 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zutropfen von 27.2 ml 6N
HCl wird 60 Minuten refluxiert. Es wird mit 6N Natronlauge neutralisiert, die nicht-
wäßrigen Lösungsmittel werden abdestilliert und die wäßrige Phase wird dreimal mit

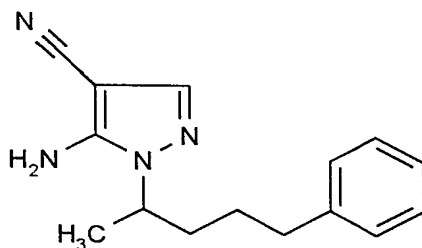
Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 6.78 g (99%) gelbes Öl.

5 $R_f=0.10$ (PE/EE=5:1)

Beispiel III

10 5-Amino-1-(1-Methyl-4-phenyl-butyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril



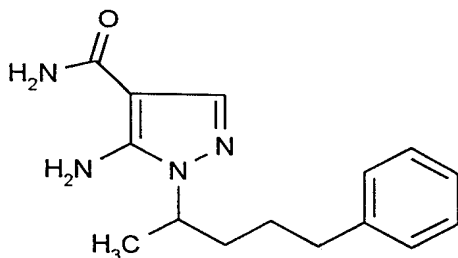
15 Zu 5.28 g (43 mmol) Ethoxymethylenmalonodinitril in 50 ml Methanol gibt man 7.70 g (43 mmol) (1-Methyl-4-phenyl-butyl)-hydrazin 10 ml Methanol und rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur. Es wird 2 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, die organische Phase wird mit ges. wäß. NaHCO_3 -Lösung extrahiert, über Na_2SO_4 und einer Spatelspitze Aktivkohle getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

20 Ausbeute: 9.70 g (88%) rotes Öl.

$R_f=0.15$ (PE/EE=2:1)

Beispiel IV

5-Amino-1-(1-Methyl-4-phenyl-butyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure-amid



5

512 mg (2.02 mmol) 5-Amino-1-(1-Methyl-4-phenyl-butyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitril werden mit 25 ml konz. wäß. NH_3 , 20 ml Ethanol und 5 ml 30% H_2O_2 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das nichtwäßrige Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet.

10

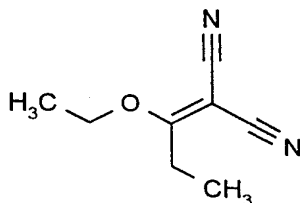
Ausbeute: 408 mg (75%) weißer Feststoff.

Smp.: 128°C

Beispiel V

15

2-(1-Ethoxy-propylidene)-malonodinitril



20

16.41 g (249 mmol) Malonodinitril und 43.8 g (249 mmol) Triethylorthopropionat werden 4.5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt und im Vakuum destilliert.

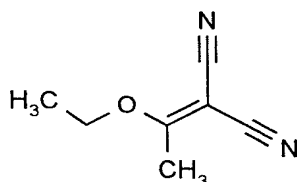
Sdp.: 90°C (3 mbar)

Ausbeute: 28.4g (75%)

Beispiel VI

2-(1-Ethoxy-ethylidene)-malonodinitril

5

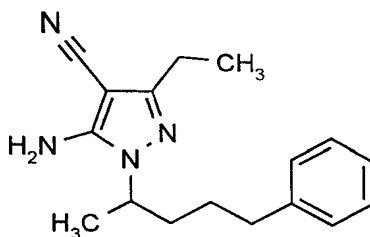


8.26 g (125 mmol) Malonodinitril und 20.25 g (125 mmol) Triethylorthoacetat werden 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird im Vakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 16.0g (quantitativ)

Beispiel VII

15 5-Amino-3-ethyl-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-1-*H*-pyrazol-4-carbonitril



20 5 g (28 mmol) (1-Methyl-4-phenyl-butyl)-hydrazin und 4.17 g (28mmol) 2-(1-Ethoxy-propyliden)-malonodinitril werden in 150 ml Methanol 2.25 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 100 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, mit 0.1N HCl und gesättigter wäßriger NaHCO₃ Lösung extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

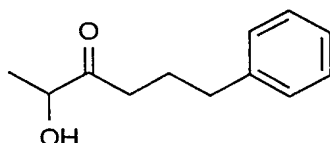
Ausbeute. 7.2 g (99%) rotes Öl.

25 R_f = 0.15 (PE/EE=2:1).

Beispiel VIII

2-Hydroxy-6-phenyl-hexan-3-on

5



10

15

20

7.3 ml (55 mmol) Trimethylsilylcyanid werden unter Argon auf 0°C gekühlt und nacheinander mit 2 Tropfen BF₃·OEt₂ und 3.1 ml (55 mmol) Acetaldehyd versetzt. Man rührt 1.5h bei Raumtemperatur und löst das entstandene Cyanhydrin in 10 ml Ether. 1.3 g (55 mmol) Magnesium werden in 4 ml Ether unter Argon mit 1 ml (6.6 mmol) 3-Phenyl-1-propylbromid versetzt. Nach Abklingen der spontanen Reaktion werden weitere 7.4 ml (48.7 mmol) 3-Phenyl-1-propylbromid gelöst in 10 ml Ether so schnell zugetropft, daß ein gelinder Rückfluß erhalten bleibt. Nach beendeter Zugabe wird 30 Minuten am Rückfluß erhitzt und dann auf 0°C abgekühlt. Die Lösung des Cyanhydrins wird bei 0°C zugetropft und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml Ether verdünnt, auf eine Mischung aus 300 g Eis und 15 ml konz. H₂SO₄ gegossen und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die etherische Phase wird dreimal mit 10%HCl und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

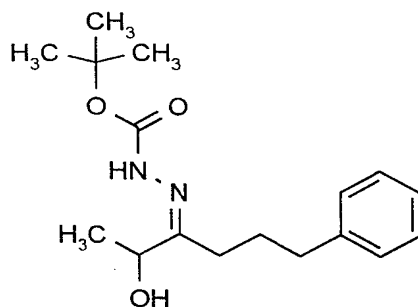
Ausbeute: 7.15 g (68%) farbloses Öl

R_f: 0.12 (PE/EE=9:1)

Beispiel IX

25

N'-(1-Methyl-4-phenyl-butylidene)-hydrazin-carbonsäure-tert-butylester



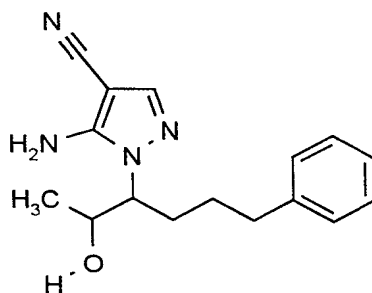
8.1 g (42 mmol) 2-Hydroxy-6-phenylhexan-3-on und 5.68 g tert-Butylcarbazat (43 mmol) werden in 70 ml Heptan und 35 ml THF gelöst, 30 Minuten bei Raumtemperatur und 1.5 Stunden am Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute; 12.81 g (99%) gelbes Öl.

R_f : 0.10 (PE/EE=9:1).

Beispiel X

5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1H-pyrazol-4-carbonitril



12.79 g (42 mmol) N'-(1-Methyl-4-phenyl-butylidene)-hydrazinecarbonsäure-tert-butylester werden in 30 ml THF und 40 ml Methanol gelöst, mit 6.08 g (97 mmol) NaBH_3CN versetzt und 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zutropfen von 35 ml 6N HCl wird 60 Minuten refluxiert. Es wird mit 6N Natronlauge neutralisiert und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 7.38 g eines schwach gelben Öls. 6.5 g dieses Öls werden mit 3.93 g (32 mmol) Ethoxymethylenmalonodinitril in 200 ml Methanol zu-

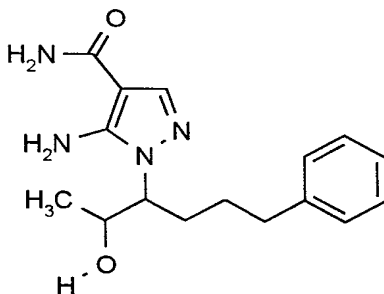
nächst eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann 2 Stunden refluxiert. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung (PE/EE=2:1) erhält man 5.28g eines farblosen Öls.

R_f 0.10 (PE/EE=2:1).

5

Beispiel XI

5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid



10

3.9 g (13.7 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1H-pyrazol-4-carbonitril und 960 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat werden in 28 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 5.5 ml 5M NaOH und 7ml 30% H₂O₂ versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase zweimal mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ausbeute: 3.8g (92%)

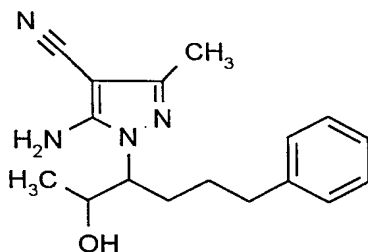
15

Smp.: 116°C (PE/EE)

20

Beispiel XII

5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1H-pyrazol-4-carbonitril

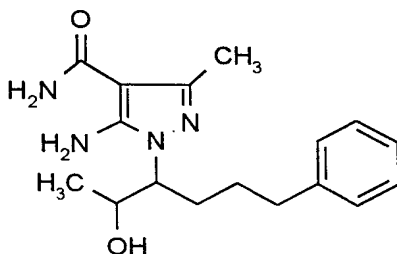


12.79 g (42 mmol) N'-(1-Methyl-4-phenyl-butylidene)-hydrazincarbonic acid tert-butyl-
 ester werden in 30 ml THF und 40 ml Methanol gelöst, mit 6.08 g (97 mmol) NaBH₃CN
 versetzt und 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zutropfen von 35 ml 6N HCl
 wird 60 Minuten refluxiert. Es wird mit 6N Natronlauge neutralisiert und dreimal mit
 CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungs-
 mittel im Vakuum entfernt. Man erhält 7.38 g eines schwach gelben Öls. 2,64 g dieses Öls
 (11.3mmol) und 1.4g 2-(1-Ethoxy-ethyliden)-malondinitril (11.3mmol) werden in 20 ml
 Methanol 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.
 3.73g rotes Öls.

R_f: 0.11 (PE/EE=2:1)

Beispiel XIII

5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1H-pyrazol-4-carbon-
 säureamid

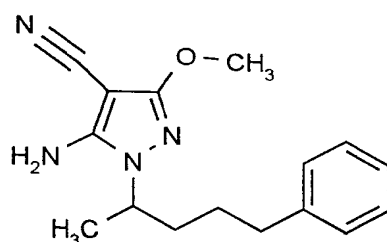


3.7 g (12.37 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1H-pyra-
 zol-4-carbonitril und 950 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat werden in 25 ml CH₂Cl₂
 gelöst, mit 5.5 ml 5M NaOH und 7ml 30% H₂O₂ versetzt und 15 Stunden bei Raum-

temperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase zweimal mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ausbeute: 3.24g (83%), $R_f = 0,11$ (Petrolether/Essigester = 1:1)

5 Beispiel XIV

5-Amino-4-cyano-3-methoxy-1-[(5-phenyl)-pent-2-yl]-pyrazol



10

3,6 g 2-Hydrazino-5-phenylpentan werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 2,8 ml Triethylamin versetzt. Dann werden 2,8 g 1,1-Dimethoxy-2,2-dicyanoethylen bei ca 0°C zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf ca 20°C erwärmt und 1,5 h bei ca 20°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser verdünnt, mit Zitronensäure angesäuert und mit Dichlormethan zweimal extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Man erhält 5,1 g gelbes Öl, das langsam durchkristallisiert. Das Öl wird an Kieselgel (Merck Si 60 0,04-0,063 mm) mit einem Petrolether/Ethylacetat-Gemisch im Verhältnis von 5:1 bis 1:1 chromatographiert. Man erhält so eine Fraktion, die nach Eindampfen i.V. 4,6 g (= 80,9% d.Th.) 5-Amino-4-cyano-3-methoxy-1-[(5-phenyl)-pent-2-yl]-pyrazol ergibt.

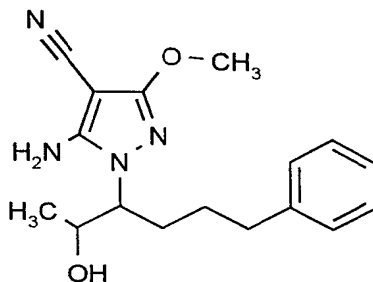
20

NMR(400MHZ, CD_3OD): 1,3[3]d $J=8\text{Hz}$; 1,4-1,65[3]m; 1,85-1,95[1]m; 2,5-2,65[2]m; 3,85[3]s; 4,1-4,2[1]m; 7,1-7,15[3]m; 7,2-7,25[2]m

DC RF-Wert= 0,6 ; Laufmittel: Petroether/Ethylacetat 1:1; Merck Si60

Beispiel XV

5-Amino-4-cyano-3-methoxy-1-[2-hydroxy-6-phenyl-hex-3-yl]-pyrazol



5

4,2 g 3-Hydrazino-2-hydroxy-6-phenylhexan werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 1,38 ml Triethylamin versetzt. Dann werden 1,38 g 1,1-Dimethoxy-2,2-dicyanoethylen zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei ca 20°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Zitronensäurelösung und Ethylacetat verdünnt und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Eindampfrückstand wird an Kieselgel (Merck Si 60 0,04-0,063 mm) mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gemisch im Verhältnis von 4:1 bis 1:1 chromatographiert. Man erhält so eine Fraktion, die nach Eindampfen i.V. 0,959 g (= 30,5 % d.Th.) 5-Amino-4-cyano-3-methoxy-1-[2-hydroxy-6-phenyl-hex-3-yl]-pyrazol als Dia-stereomengemisch ergibt.

10

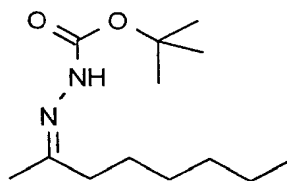
15

DC RF-Wert= 0,2 ; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05719

20

Beispiel XVI

N'-(1-Methyl-heptyliden)-hydrazincarbonsäure-tert.-butylester



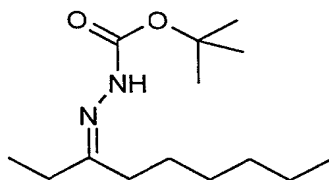
40 g (312 mmol) 2-Octanon und 41,23 g (312 mmol) tert.-Butylcarbazat werden in 350 ml Cyclohexan 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel und Wasser werden im Vakuum entfernt. Man erhält 74,10g (98 %) wachsartigen Feststoff.

- 5 200 MHz ^1H -NMR (2 Isomere) (ppm, CDCl_3): 7.49, s, breit, 1H; 7.38, s, breit, 1H; 2.29, m, 2H; 2.12, m, 2H; 2.00, s, 3H; 1.79, s, 3H; 1.51, m, 11H; 1.29, m, 6H; 0.88, m, 3H.

Beispiel XVII

10

N'-(1-Ethyl-heptyliden)-hydrazincarbonsäure-tert.-butylester

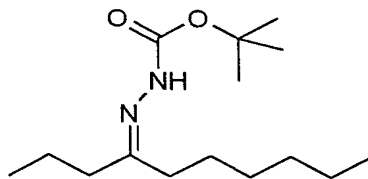


- 15 16,42 g (115 mmol) 3-Nonanon und 15,26g (115,4 mmol) tert.-Butylcarbazat werden in 200 ml Cyclohexan 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 30,54 g (Produkt enthält Wasser) weißen Feststoff, $R_f = 0.49$ (Cyclohexan/Essigester = 3:1).

20

Beispiel XVIII

N'-(1-Propyl-heptyliden)-hydrazincarbonsäure-tert.-butylester



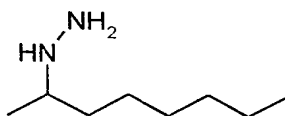
25

24,76 g (158 mmol) 4-Decanon und 20,94 g (158 mmol) tert.-Butylcarbazat werden in 250 ml Cyclohexan/Heptan-Gemisch (1:1) 90 Minuten auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen erhält man durch Kristallisation 39,71 g (93 %) weißen Feststoff.

200 MHz ¹H-NMR (ppm, CDCl₃): 7.49, s, breit, 1H; 2.20, m, 4H 1.51, m, 13H; 1.30, m, 6H; 0.91, m, 6H.

Beispiel XIX

(1-Methyl-heptyl)-Hydrazin

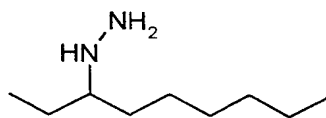


74,08 g (305,7 mmol) N'-(1-Methyl-heptyliden)-hydrazincarbonsäure-tert.-butylester werden in einem Gemisch aus 235 ml THF und 310 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 22,34 g (354,6 mmol) Natriumcyanoborhydrid 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. 213 ml 6N HCl werden zugetropft und nach beendeter Zugabe die Mischung 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es wird mit 6N NaOH-Lösung neutralisiert, nach dem Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel dreimal mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum entfernt. Man erhält 37,5 g (85 %) gelbes Öl.

400 MHz ¹H-NMR (ppm, CDCl₃): 3.18, s, breit, 3H, 2.52, m, 1H; 1.28, m, 9H; 1.07, d, 3H; 0.89, m, 4H.

Beispiel XX

(1-Ethyl-heptyl)-Hydrazin

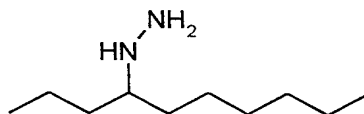


34,84 g (135,9 mmol) N'-(1-Ethyl-heptyliden)-hydrazincarbonsäure-tert.-butylester werden in einem Gemisch aus 100 ml THF und 150 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 9,93 g (157,6 mmol) Natriumcyanoborhydrid 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 97 ml 6N HCl werden zugetropft und nach beendeter Zugabe die Mischung 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es wird mit 6N NaOH-Lösung neutralisiert, nach dem Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel dreimal mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum entfernt. Man erhält 19,78 g (92 %) gelbes Öl.

200 MHz ^1H -NMR (ppm, CDCl_3): 3.68, s, breit, 3H; 2.48, m, 1H; 1.32, m, 12H; 0.90, m, 6H.

Beispiel XXI

(1-Propyl-heptyl)-Hydrazin

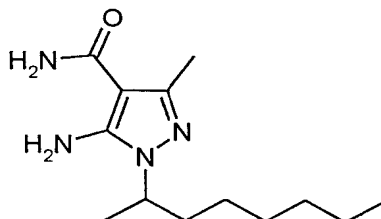


39,41 g (145,7 mmol) N'-(1-Propyl-heptyliden)-hydrazincarbonsäure-tert.-butylester werden in einem Gemisch aus 100 ml THF und 150 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 10,65 g (169 mmol) Natriumcyanoborhydrid 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. 100 ml 6N HCl werden innerhalb von 30 min zugetropft und nach beendeter Zugabe die Mischung 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Es wird mit 6N NaOH-Lösung neutralisiert, nach dem Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel dreimal mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum entfernt. Man erhält 23,90 g (95 %) gelbes Öl.

200 MHz ^1H -NMR (ppm, CDCl_3): 3.20, s, breit, 3H; 2.50, m, 1H; 1.20, m, 13H; 0.90, m, 6H.

Beispiel XXII

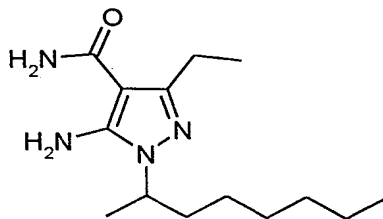
5-Amino-3-methyl-1-(2-octyl)-1-*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid



4,72 g (34,66 mmol) 2-(1-Ethoxy-ethylidene)-malonodinitril und 5,00 g (34,66 mmol) (1-Methyl-heptyl)-Hydrazin werden in 40 ml Methanol 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 8,23 g rotes Öl. Dieses wird in 250 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 300 ml konz. NH₃-Lösung (25 %) und 70 ml Wasserstoffperoxidlösung (30 %) bei Raumtemperatur 65 Stunden gerührt. Nach Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält 7,75 g (87 %) rotes Öl.

Beispiel XXIII

5-Amino-3-ethyl-1-(2-octyl)-1-*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid

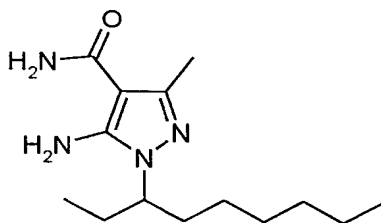


5,21 g (34,66 mmol) 2-(1-Ethoxy-propyliden)-malonodinitril und 5,00 g (34,66 mmol) (1-Methyl-heptyl)-Hydrazin werden in 40 ml Methanol 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 8,60 g

rotes Öl. Dieses wird in 250 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 300 ml konz. NH_3 -Lösung (25 %) und 70 ml Wasserstoffperoxidlösung (30 %) bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt. Nach Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält 7,45 g (71 %) roten Feststoff.

Beispiel XXIV

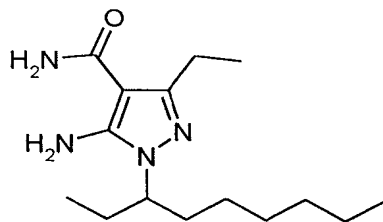
5-Amino-3-methyl-1-(3-nonyl)-1-*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid



3,13 g (19,79 mmol) (1-Ethyl-heptyl)-Hydrazin und 2,69 g (19,79 mmol) 2-(1-Ethoxy-ethyliden)-malonodinitril werden in 30 ml Methanol 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 4,84 g rotes Öl. Dieses wird in 150 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 180 ml konz. NH_3 -Lösung (25 %) und 40 ml Wasserstoffperoxidlösung (30 %) bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt. Nach Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält 4,13 g (78 %) rotes Öl.

Beispiel XXV

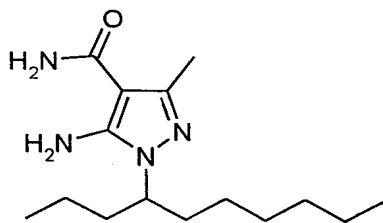
5-Amino-3-ethyl-1-(3-nonyl)-1-*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid



3,16 g (19,96 mmol) (1-Ethyl-heptyl)-Hydrazin und 3,00 g (19,96 mmol) 2-(1-Ethoxy-propyliden)-malonodinitril werden in 30 ml Methanol 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 5,102 g rotes Öl. 4.70 g dieses Öls wird in 150 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 180 ml konz. NH_3 -Lösung (25 %) und 40 ml Wasserstoffperoxidlösung (30 %) bei Raumtemperatur 65 Stunden gerührt. Nach Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält 4,83 g (96 %) rotes Öl.

Beispiel XXVI

5-Amino-3-methyl-1-(4-decyl)-1-*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid



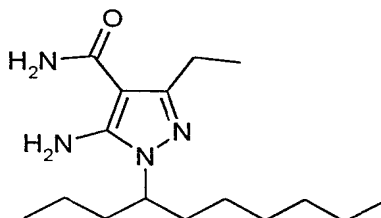
3,79 g (22 mmol) (1-Propyl-heptyl)-Hydrazin und 2,99 g (22 mmol) 2-(1-Ethoxy-ethyliden)-malonodinitril werden in 30 ml Methanol 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 5,86 g rotes Öl. 5,19 g dieses Öls wird in 150 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 180 ml konz. NH_3 -Lösung (25 %) und 40 ml Wasserstoffperoxidlösung (30 %) bei Raumtemperatur 65 Stunden gerührt. Nach Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel wird dreimal mit Dichlor-

methan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält 4,35 g (79 %) gelbes Öl.

Beispiel XXVII

5

5-Amino-3-ethyl-1-(4-decyl)-1-*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid

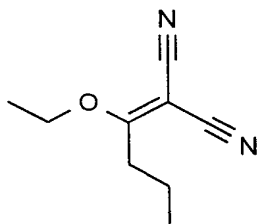


- 10 3,44 g (19,96 mmol) (1-Propyl-heptyl)-Hydrazin und 3,0 g (19,96 mmol) 2-(1-Ethoxy-propyliden)-malonodinitril werden in 30 ml Methanol 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 5,75 g rotes Öl. 5,12 g dieses Öls wird in 150 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 180 ml konz. NH₃-Lösung (25 %) und 40 ml Wasserstoffperoxidlösung (30 %) bei Raumtemperatur 65
- 15 Stunden gerührt. Nach Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält 5,11 g (86 %) gelbes Wachs.

Beispiel XXVIII

20

2-(1-Ethoxy-butyliden)-malonodinitril



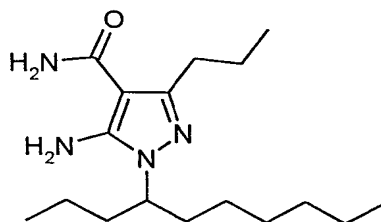
18,69 g (283 mmol) Malonodinitril und 41,94 g (283 mmol) Triethylorthobutyrat werden 4 Stunden auf 150°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt und nach Entfernen des Ethanol im Vakuum destilliert. Sdp: 85°C (3mbar).

5 Ausbeute: 32,05 g (76 %).

Beispiel XXIX

5-Amino-3-propyl-1-(4-decyl)-1-*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid

10



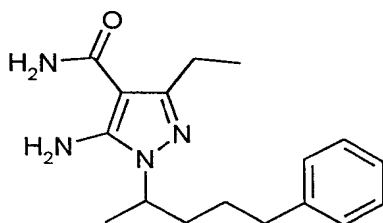
15

3,15 g (18,28 mmol) (1-Propyl-heptyl)-Hydrazin und 3,0 g (18,28 mmol) 2-(1-Ethoxy-butylden)-malonodinitril werden in 30 ml Methanol 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 5,57 g rotes Öl. 4,99 g dieses Öls wird in 150 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 180 ml konz. NH₃-Lösung (25 %) und 40 ml Wasserstoffperoxidlösung (30 %) bei Raumtemperatur 65 Stunden gerührt. Nach Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in 150 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 180 ml konz. NH₃-Lösung und 40 ml Wasserstoffperoxidlösung 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält 4,89 g (92 %) gelbes Öl.

20

Beispiel XXX

5-Amino-3-ethyl-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-1-*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid



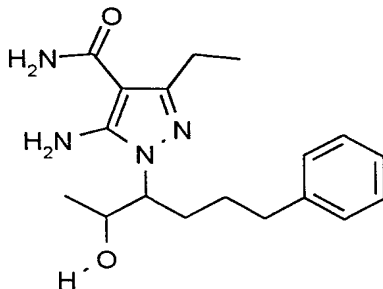
5

5,08 g (18 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-1-*H*-pyrazol-4-carbonitril werden in 100 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 100 ml konz. NH_3 -Lösung (25 %) und 50 ml Wasserstoffperoxidlösung (30 %) bei Raumtemperatur 16
10 Stunden gerührt. Nach Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel wird mit 1N HCl auf pH 5 eingestellt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält 3,58 g braunes Öl (66 %).

15

Beispiel XXXI

5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-ethyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid



20

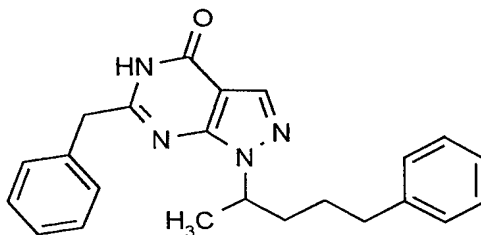
12,79 g (42 mmol) *N'*-(1-Methyl-4-phenyl-butyliden)-hydrazincarbonsäure-*tert.*-butyl-ester werden in 30 ml THF und 40 ml Methanol gelöst, mit 6,08 g (97 mmol)

NaBH₃CN versetzt und 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zutropfen von 35 ml 6N HCl wird 60 Minuten refluxiert. Es wird mit 6N Natronlauge neutralisiert und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 7,38 g eines schwach gelben Öls. 3,00 g dieses Öls (14,4 mmol) und 2,50 g 2-(1-Ethoxy-propylidene)-malonodinitril (16,6 mmol) werden in 25 ml Methanol 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. 4,238 g rotes Öl. R_f = 0.15. (PE/EE = 2:1). Dieses Öl wird in 136 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 170 ml konz. NH₃-Lösung und 34 ml 30 % Wasserstoffperoxidlösung bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Nach Entfernen der nichtwäßrigen Lösungsmittel im Vakuum wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 2,55 g (53 %) rotes Öl. R_f = 0.15 (PE/EE = 1:1).

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

5 6-Benzyl-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one

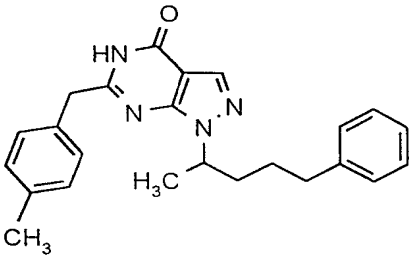
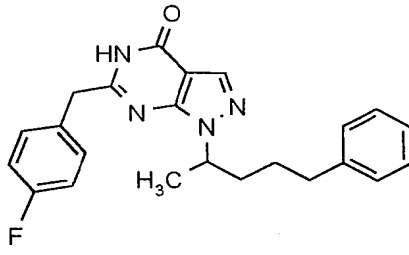
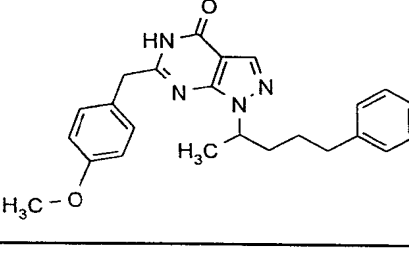
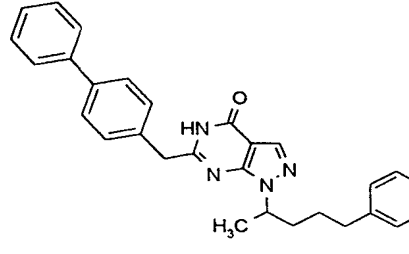
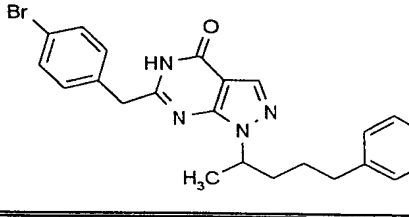


10 870 mg (3,42 mmol) 5-Amino-1-(1-Methyl-4-phenyl-butyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril und
70 mg DMAP werden in 5 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 582 mg
(3,78 mmol) Phenyllessigsäurechlorid in 2 ml Toluol tropfenweise versetzt. Die Lösung
wird 30 Minuten bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 60°C gerührt, das Lösungsmittel
im Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, die organische Phase
mit 1N HCl und ges. wäß. NaHCO₃ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungs-
mittel im Vakuum entfernt.

20 Der Rückstand wird in 30 ml Wasser und 16 ml Ethanol mit 2 g K₂CO₃ und 4 ml 30 %
H₂O₂ 15 h am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird nach Acidifizieren mit 1N
HCl mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das
Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung (Petrolether/Essig-
ester) ergibt 450 mg (35 %) Feststoff. Smp.: 136°C.

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 erhält man die in der Tabelle 1 aufgeführten
Verbindungen:

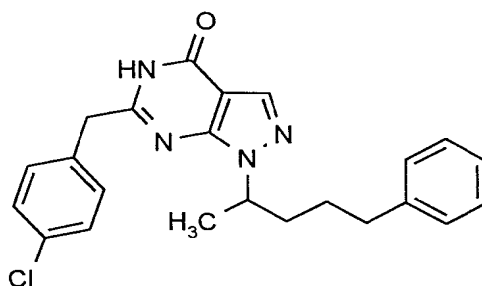
Tabelle 1

| Bsp.-Nr. | Struktur | F°C / R _f | Ausbeute (% d.Th.) |
|----------|---|----------------------|-----------------------|
| 2 |  | 158 | 456 mg (42%) |
| 3 |  | 163 | 398 mg (36%) |
| 4 |  | 104 | 353 mg (32%) |
| 5 |  | 167 | 164 mg (14%) |
| 6 |  | 203 | 196 mg (2,5%) |

Beispiel 7

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

5



10

400 mg (1,47 mmol) 5-Amino-1-(1-Methyl-4-phenyl-butyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 80 mg DMAP werden in 12 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 457 mg (2,43 mmol) *p*-Chlorphenylessigsäurechlorid in 1 ml Toluol tropfenweise versetzt. Die Lösung wird 3,5 Stunden bei 60°C gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, die organische Phase mit 1N HCl und ges. wäß. NaHCO₃ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

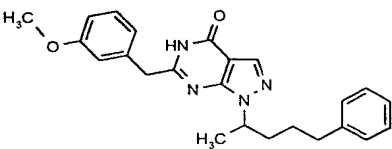
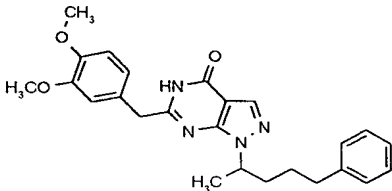
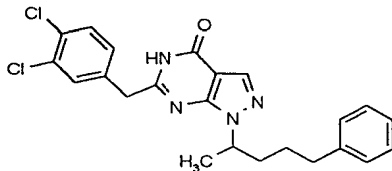
15

20

Der Rückstand wird in 4 ml Wasser, 15 ml Methanol und 7 ml Ethanol mit 700 mg NaOH 3 h am Rückfluß erhitzt. Die nichtwäßrigen Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, der Rückstand nach Acidifizieren mit 1N HCl mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester) ergibt 380 mg (64 %).
Smp.: 168°C.

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 7 erhält man die in der Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen:

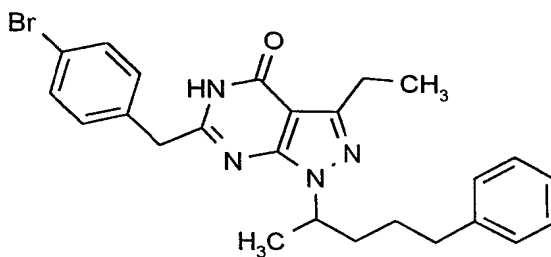
Tabelle 2

| Bsp.-Nr. | Struktur | F°C / R _f | Ausbeute (% d.Th.) |
|----------|--|----------------------|-----------------------|
| 8 |  | 56 | 820 mg (85%) |
| 9 |  | 125 | 782 mg (79%) |
| 10 |  | 56 | 800 mg (76%) |

Beispiel 11

5

6-(4-Brom-benzyl)-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazol[3,4-d]pyrimidin-4-on



10

2,93 g (10,39 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-1-*H*-pyrazol-4-carbonitril und 250 mg 4-Dimethylaminopyridin werden in 24 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 2,91 g (12,54 mmol) 4-Bromphenylacetylchlorid in 7 ml Toluol versetzt. Man rührt 2,5 Stunden bei 60°C, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt in 100 ml

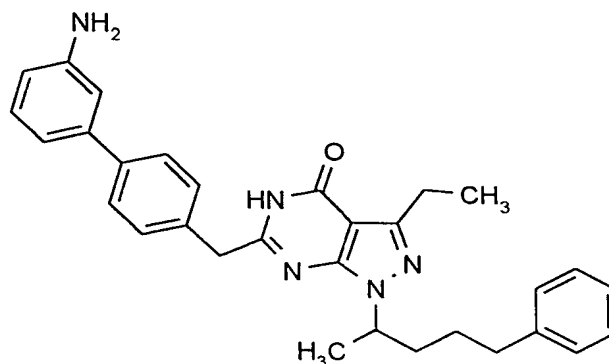
CH₂Cl₂ auf. Man extrahiert mit 1N HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird in 24 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 2 g (8,62 mmol) 4-Bromphenylacetylchlorid in 5 ml Toluol versetzt. Man rührt 2,5 Stunden bei 60°C, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt in 100 ml CH₂Cl₂ auf. Man extrahiert mit 1N HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Das Reaktionsprodukt wird in 370 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 600 ml 1N NaOH und 70 ml H₂O₂ (30 %) 5 Stunden bei 90°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, nach Zugabe von 1N HCl dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/Methanol = 20:1) und Kristallisation aus Ether ergeben 150 mg (3 %) farblosen Feststoff.

Smp.: 112°C.

Beispiel 12

6-(3'-Amino-biphenyl-4-yl-methyl)-3-ethyl-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

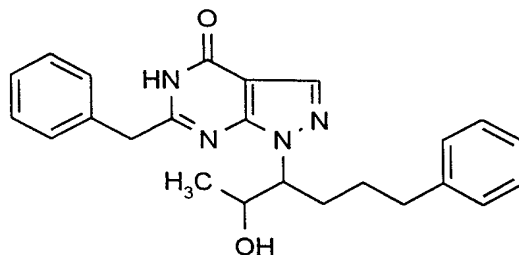


Zu einer Lösung von 1,66 g (3,47 mmol) 6-(4-Bromo-benzyl)-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on in 38 ml THF gibt man unter Argon

697 mg (4,5 mmol) 3-Aminophenylboronsäuremonohydrat und 150 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium und rührt eine Stunde bei 70°C. Nach Zugabe von 4,9 ml 1N Na₂CO₃ Lösung rührt man weitere 4 Stunden bei 70°C, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt in CH₂Cl₂ auf. Man extrahiert mit 2N HCl, stellt die wäßrige Phase mit 1N NaOH alkalisch und extrahiert zweimal mit CH₂Cl₂. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung (Toluol/Essigester = 4:1) ergibt 110 mg (6.4%) schwachgelben Feststoff.
Smp.: 108°C.

Beispiel 13

6-Benzyl-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



230 mg (0,76 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure-amid und 50 mg 4-Dimethylaminopyridin werden in 5 ml Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 293 mg (1,9 mmol) Phenylacetylchlorid in 0,5 ml Toluol versetzt. Man rührt 3 Stunden bei 50°C, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt in 100 ml CH₂Cl₂ auf. Man extrahiert mit 1N HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

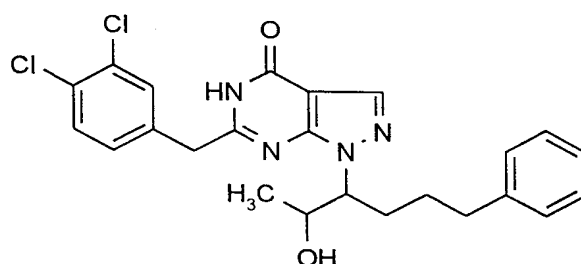
Das Reaktionsprodukt wird in 8 ml Methanol und 2 ml Ethanol gelöst, mit 2 ml Wasser und 350 mg NaOH versetzt und 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, nach Zugabe von 1N HCl zweimal mit EtOAc extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische

Reinigung (PE/EE = 2:1) ergibt 101 mg (33 %) eines Diastereomerengemisches, $R_f = 0.09$ (PE/EE = 1:1) und 10 mg (3,3 %) des später eluierenden, reinen Diastereomeren.

Beispiel 14 und Beispiel 15

5

6-(3,4-Dichloro-benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1,5-dihydro-pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



10

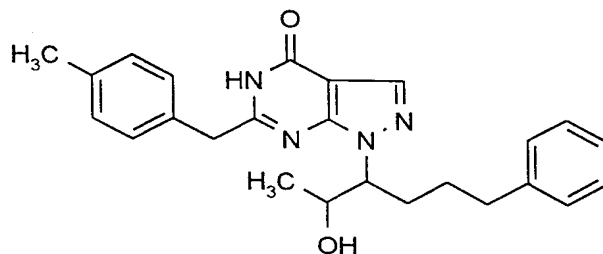
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 13 wird ausgehend von 400 mg (1,32 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazole-4-carbonsäureamid und 735 mg (3,31 mmol) 3,4-Dichlorphenylacetylchlorid die Titelverbindung hergestellt. Dabei erhält man 65 mg (10,4 %) des schneller eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 172°C und 63 mg (10 %) des langsamer eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 161°C.

15

Beispiel 16 und Beispiel 17

1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-6-(4-methyl-benzyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

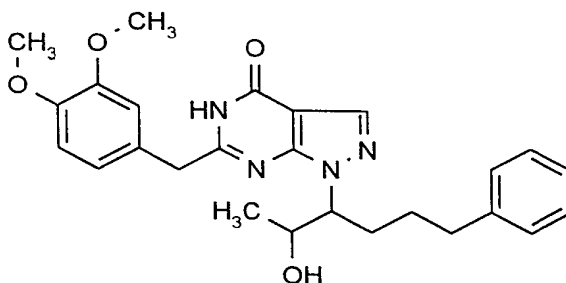
20



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 13 werden ausgehend von 400 mg (1,32 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazole-4-carbonsäureamid und 578 mg (3,44 mmol) 4-Methylphenylacetylchlorid die Titelverbindungen hergestellt. Dabei erhält man 117 mg (21 %) des schneller eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 133°C und 75 mg (13,6 %) des langsamer eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 136°C.

Beispiel 18

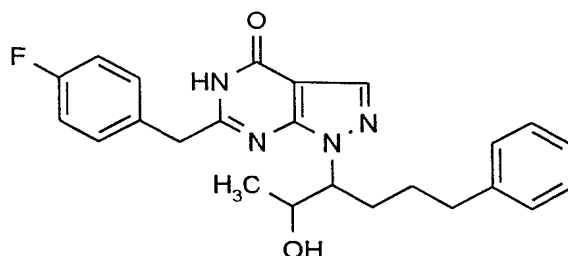
6-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1,5-dihydro-pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 13 erhält man ausgehend von 400 mg (1,32 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure-amid und 711 mg (3,32 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid die Titelverbindung. Ausbeute: 303 mg (50 %). Smp.: 85°C.

Beispiel 19 und Beispiel 20

6-(4-Fluor-benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-one

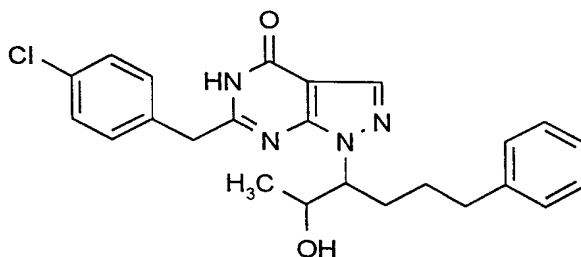


5 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 13 werden ausgehend von 400 mg (1,32 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure-amid und 570 mg (3,31 mmol) 4-Fluorphenylacetylchlorid die Titelverbindungen hergestellt. Dabei erhält man 143 mg (27 %) des schneller eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 103°C und 111 mg (21 %) des langsamer eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 107°C.

Beispiel 21 und Beispiel 22

10

6-(4-Chlor-benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-on



15

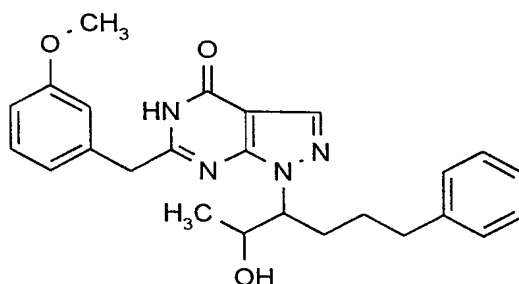
15 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 13 werden ausgehend von 400 mg (1,32 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure-amid und 626 mg (3,77 mmol) 4-Chlorphenylacetylchlorid die Titelverbindungen hergestellt. Dabei erhält man 150 mg (26 %) des schneller eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 125°C und 90 mg (16 %) des langsamer eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 101°C.

20

Beispiel 23 und Beispiel 24

1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-6-(3-methoxy-phenyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

5



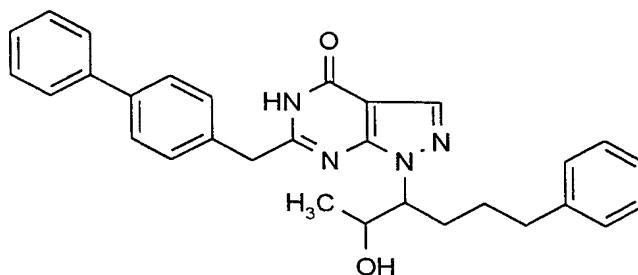
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 13 werden ausgehend von 400 mg (1,32 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure-amid und 610 mg (3,81 mmol) 3-Methoxyphenylacetylchlorid die Titelverbindungen hergestellt. Dabei erhält man 160 mg (28 %) des schneller eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 92°C und 145 mg (25%) des langsamer eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 54°C.

10

Beispiel 25 und Beispiel 26

15

6-Biphenyl-4-yl-methyl-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



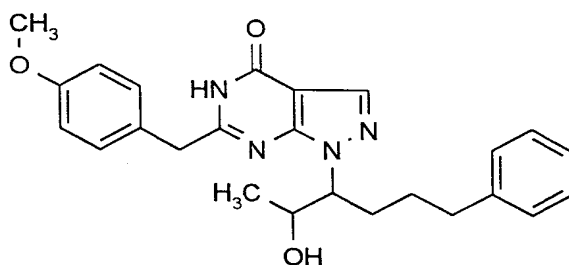
20

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 13 werden ausgehend von 954 mg (3,16 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazole-4-carbon-säure-amid und

1,82 g (7,91 mmol) 4-Phenylphenylacetylchlorid die Titelverbindungen hergestellt. Dabei erhält man 410 mg (27 %) des schneller eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 90°C und 160 mg (11 %) des langsamer eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 142°C.

5 Beispiel 27 und Beispiel 28

1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-6-(4-methoxy-benzyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



10

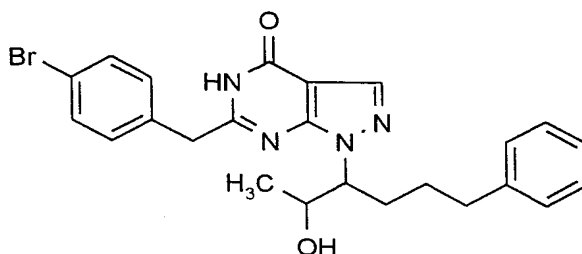
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 13 werden ausgehend von 1 g (3,31 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure-amid und 1,52 g (8,26 mmol) 4-Methoxyphenylacetylchlorid die Titelverbindungen hergestellt. Dabei erhält man 240 mg (17 %) des schneller eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 41°C und 134 mg (9 %) des langsamer eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 48°C.

15

Beispiel 29 und Beispiel 30

6-(4-Brom-benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

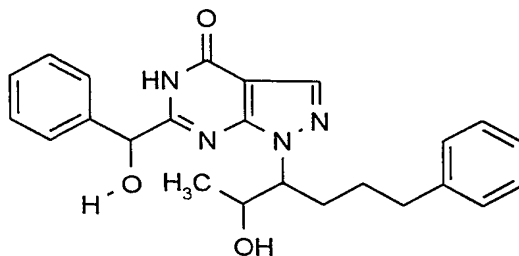
20



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 13 werden ausgehend von 2,1g (6,95 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure-amid und 4,05 g (17,38 mmol) 4-Bromphenylacetylchlorid die Titelverbindungen hergestellt. Dabei erhält man 594 mg (18 %) des schneller eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 117°C und 372 mg (11 %) des langsamer eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 116°C.

Beispiel 31

1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-6-(hydroxy-phenyl-methyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

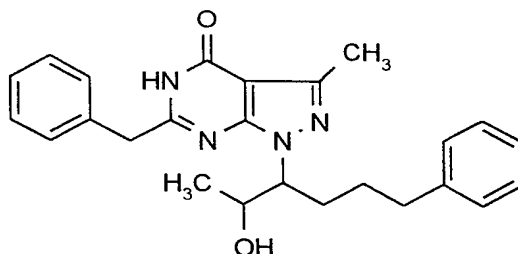


Ausgehend von 1,25 g (4,14 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure-amid und 2,20 g (10,38 mmol) D,L-Acetylmandelsäurechlorid erhält man die Titelverbindung mit 72 mg (4,2 %) Ausbeute.

$R_f = 0.10$ (Cyclohexan/Essigester = 2:1).

Beispiel 32 und Beispiel 33

6-Benzyl-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

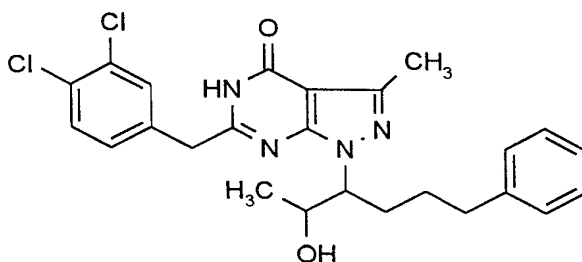


805 mg (2,55 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1H-pyrazol-4-carbonsäure-amid und 140 mg 4-Dimethylaminopyridin werden in 20 ml Pyridin
 5 gelöst und mit einer Lösung von 991 mg (6,48 mmol) Phenylacetylchlorid in 1 ml Toluol versetzt. Man rührt 3 Stunden bei 50°C, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt in 100 ml CH₂Cl₂ auf. Man extrahiert mit 1N HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

10 Das Reaktionsprodukt wird in 45 ml Ethanol gelöst, mit 8 ml Wasser und 2.0g NaOH versetzt und 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, nach Zugabe von 1N HCl zweimal mit EtOAc extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung (PE/EE= 2:1) ergibt 216 mg (20 %) des schneller eluierenden Diastereoisomers, R_f = 0.2 (Cyclohexan/Essigester = 2:1) und 156 mg (15 %) des langsamer eluierenden Diastereoisomers, R_f = 0.1 (Cyclohexan/Essigester = 2:1).
 15

Beispiel 34 und Beispiel 35

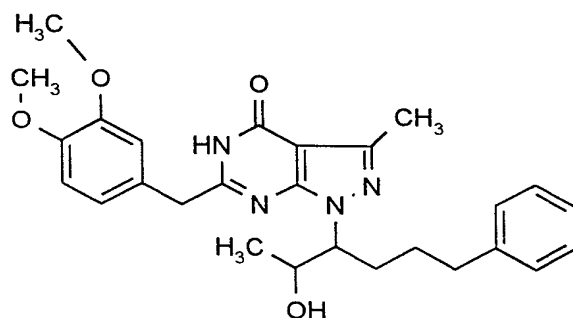
20 6-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



In Analogie zur Vorschrift der Beispiele 32 und 33 werden ausgehend von 805 mg (2,55 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure-amid und 1.41g (6.59 mmol) 3,4-Dichlorphenylacetylchlorid eingestzt. Dabei erhält man 217 mg (18 %) des schneller eluierenden Diastereoisomers, $R_f = 0.2$ (Cyclohexan/Essigester = 2:1) und 186 mg (15 %) des langsamer eluierenden Diastereoisomers, Smp.: 160°C.

Beispiel 36

6-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



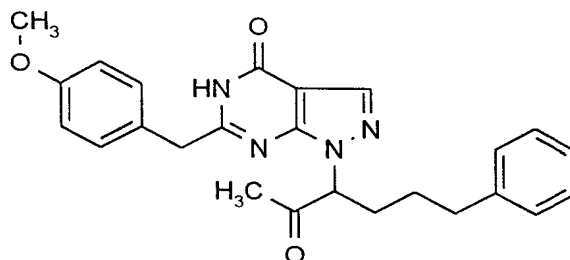
Die Titelverbindung erhält man ausgehend von 805 mg (2,55 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäure-amid und 1,37 g (6,40 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid.

Ausbeute: 139 mg (9 %).

$R_f = 0.1$ (Cyclohexan/Essigester = 2:1).

Beispiel 37

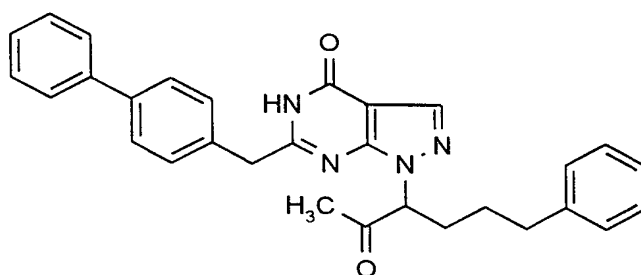
1-(1-Acetyl-4-phenyl-butyl)-6-(4-methoxy-benzyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



151 mg (0,35 mmol) 1-[1-(1-Hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-6-(4-methoxy-benzyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on werden in 1 ml DMSO und 3,5 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Die Lösung wird mit 0,485 ml Triethylamin und 245 mg SO₃-Pyridin Komplex versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, mit 1N HCl und gesättigter NaHCO₃ Lösung extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung (PE/EE = 2:1) ergibt 115 mg (76 %), Smp.: 129°C.

Beispiel 38

1-(1-Acetyl-4-phenyl-butyl)-6-biphenyl-4-ylmethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

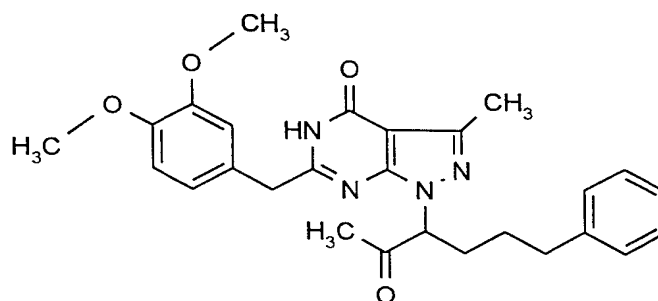


Die Titelverbindung erhält man ausgehend von 299 mg (0,62 mmol) 6-Biphenyl-4-ylmethyl-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on mit einer Ausbeute von 268 mg (91 %).
Smp.: 107°C.

Beispiel 39

1-(1-Acetyl-4-phenyl-butyl)-6-(3,4-dimethoxy-benzyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo-
[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

5



Die Titelverbindung erhält man ausgehend von 237 mg (0,51 mmol) 6-(3,4-Dimethoxy-
benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyri-
midin-4-on mit einer Ausbeute von 165 mg (70 %).

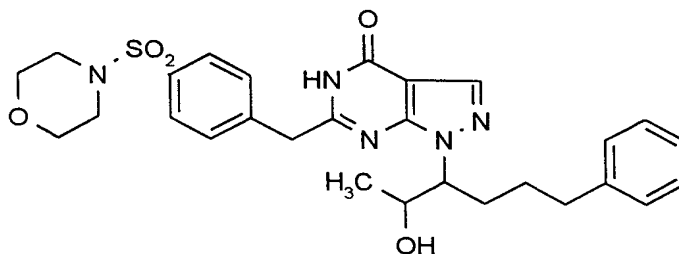
10

Smp.: 120°C.

Beispiel 40

6-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-benzyl][1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1,5-
dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

15



20

785 mg (2,48 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1*H*-pyra-
zol-4-carbonsäure-amid, 1,40 g Kalium-*tert.*-butylat und 1,67 g (5,58 mmol) 4-(Morpho-
linosulfonyl)-phenylelessigsäuremethylester werden in 18 ml Ethanol über Nacht refluxiert.

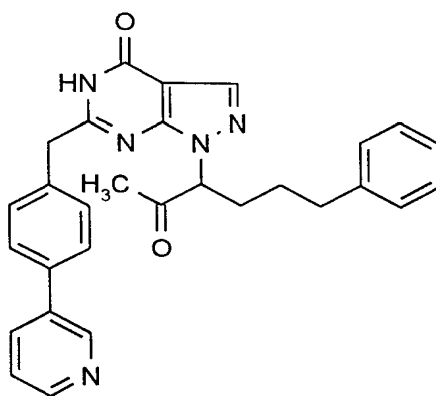
Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, in Dichlormethan aufgenommen, mit 1N HCl extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Zweimalige chromatographische Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 30/1) ergibt 375 mg (28 %). R_f = 0.33 (Dichlormethan/Methanol = 30/1).

5

Beispiel 41

1-(1-Acetyl-4-phenyl-butyl)-6-(4-(3-pyridyl)-benzyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

10



15

20

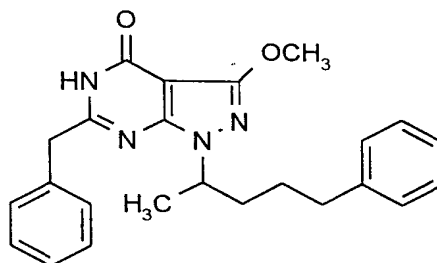
Zu einer Lösung von 177 mg (0,37 mmol) 1-(1-Acetyl-4-phenyl-butyl)-6-(4-brom-benzyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on in 4 ml THF gibt man unter Argon 71 mg (0,48 mmol) Diethyl-(3-pyridyl)-boran und 16 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium und rührt eine Stunde bei 70°C. Nach Zugabe von 0,522 ml 2N Na₂CO₃ Lösung rührt man weitere 4 Stunden bei 70°C, gibt weitere 27 mg (0,185 mmol) Diethyl-(3-pyridyl)-boran und 16 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium zu und rührt 14 Stunden unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen. Man extrahiert mit 2N HCl, stellt die wäßrige Phase mit 1N NaOH alkalisch und extrahiert zweimal mit CH₂Cl₂. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung (Toluol/Essigester = 4:1) ergibt 110 mg (6,4 %) schwachgelber Feststoff.

Smp.: 108°C.

Beispiel 42

6-Benzyl-3-methoxypyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on

5



4,6 g 5-Amino-4-cyano-3-methoxy-1-[(5-phenyl)-pent-2-yl]-pyrazol werden in 25 ml Pyridin gelöst. Bei ca. 0°C werden 2,2 ml Phenylelessigsäurechlorid langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei ca. 20°C gerührt. Dann werden noch 0,7 ml Phenylelessigsäurechlorid nachgegeben und 2 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit verdünnter Zitronensäurelösung extrahiert. Die Ethylacetatphase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Man erhält so 7,5 g braunes Öl, das dann in einer Mischung aus 75 ml 1n Natronlauge und 4,5 ml 35% igem Wasserstoffperoxid 6 h auf 100°C erhitzt wird. Zur Aufarbeitung wird mit Eis versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatphasen werden mit verd. Thiosulfatlösung und mit verd. Zitronensäurelösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Man erhält 5,1 g gelbes Öl, das an Kieselgel (Merck Si 60 0,04-0,063 mm) mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gemisch im Verhältnis von 100:0 bis 1:1 chromatographiert wird. Man erhält 5 Fraktionen:

1. Fraktion: 0,46 g 4-Cyano-3-methoxy-5-(phenylacetyl)amino-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazol
2. Fraktion: 0,08 g 5-Amino-4-cyano-3-methoxy-1-[(5-phenyl)-pent-2-yl]-pyrazol
3. Fraktion: 2,0 g 6-Benzyl-3-methoxy-1-[5-phenyl-pent-2-yl]pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4(5H)-on verunreinigt mit 5-Amino-4-cyano-3-methoxy-1-[5-phenyl-pent-2-yl]pyrazol

25

4. Fraktion: 0,9 g 6-Benzyl-3-methoxy-1-[5-phenyl-pent-2-yl]pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4(5H)-on

5. Fraktion: 0,5 g 5-Amino-4-carboxamido-3-methoxy-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazol

5 NMR von 6-Benzyl-3-methoxy-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (4. Fraktion)

(300 MHz, CD₃OD) 1,2-1,5[2]m; 1,4[3]d J=8Hz; 1,6-1,75[1]m; 1,9-2,05[1]m; 2,-2,6[2]m; 3,9[2]s; 3,95[3]s; 4,75-4,85[1]m; 7,0[2]d; 7,05-7,35[8]m

10 DC von 6-Benzyl-3-methoxy-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (4. Fraktion)

R_F-Wert = 0,4 ; Laufmittel: Petroether/Ethylacetat 1:1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05719

NMR von 5-Amino-4-carboxamido-3-methoxy-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazol (5. Fraktion)

15 (300 MHz, CD₃OD) 1,3[3]d J=8Hz; 1,35-1,65[3]m; 1,85-2,0[1]m; 2,5-2,65[2]m; 3,9[3]s; 4,1-4,2[1]m; 7,1-7,15[3]m; 7,2-7,25[2]m

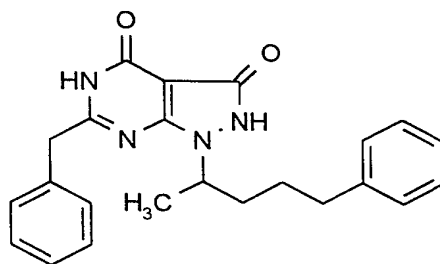
DC von 5-Amino-4-carboxamido-3-methoxy-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazol (5. Fraktion)

R_F-Wert = 0,16 ; Laufmittel: Petroether/Ethylacetat 1:1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05719

Beispiel 43

20

6-Benzyl-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3,4(2H,5H)-on



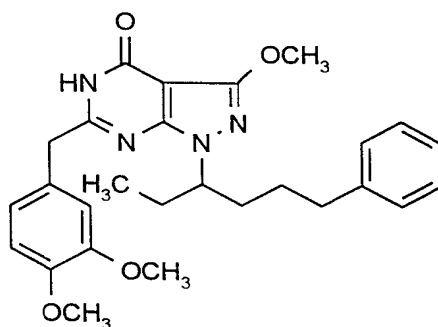
25 1,6 g 6-Benzyl-3-methoxy-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (3. Fraktion von obigem Beispiel) werden zusammen mit 0,75 g Natriumjodid in 25 ml absolutem Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 0,63 ml Trimethylchlorsilan wird 2 h zum

Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung in verd. Natriumthio-
sulfatlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Das zweiphasige Gemisch enthält
das Produkt als weißen, kristallinen Niederschlag. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit
Ethylacetat und Wasser gewaschen und i.V. getrocknet. Man erhält so 0,636 g (= 61 %
d.Th.) 6-Benzyl-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3,4(2H,5H)-on, Fp =
275°C.

NMR von 6-Benzyl-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3,4(2H,5H)-on
(200 MHz, DMSO-d₆) 1,1-1,4[2]m; 1,3[3]d J=8Hz; 1,55-1,9[2]m; 2,35-2,6[2]m;
3,85[2]s; 4,6-4,8[1]m; 7,0-7,4[10]m; 10,9[1]s breit; 11,9[1]s breit

Beispiel 44

6-(3,4-Dimethoxybenzyl)-3-methoxy-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-
4(5H)-on



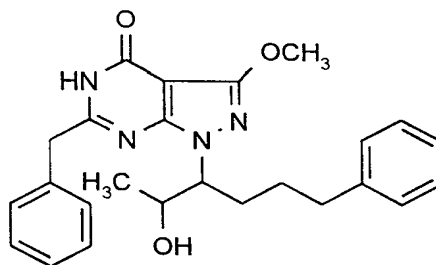
0,416 g 5-Amino-4-carboxamido-3-methoxy-1-[5-phenyl-pent-2-yl]-pyrazol werden zu-
sammen mit 1,34 g 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäureethylester und 1,18 g Kalium tert.-
butylat in 6 ml absolutem Ethanol 2 h zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit
Ethylacetat verdünnt und zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen.
Die Ethylacetatphase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der
Eindampfrückstand kristallisiert aus Diethylether. Nach Absaugen und Trocknen i.V.
erhält man 0,528 g (= 82,7 % d.Th.) 6-(3,4-Dimethoxybenzyl)-3-methoxy-1-[5-phenyl-
pent-2-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on als weiße Kristalle, Fp = 148°C.

NMR (200 MHz, CDCl₃) 1,45[3]d J=8Hz; 1,35-1,55[2]m; 1,65-1,85[1]m; 1,95-2,15[1]m; 2,5-2,7[2]m; 3,8[3]s; 3,85[3]s; 3,95[2]s; 4,0[3]s; 4,75-4,90[1]m; 6,75[1]d J=8Hz; 6,85-7,0[2]m; 7,1-7,3[5]m

DC R_F-Wert = 0,5; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05719

Beispiel 45

6-Benzyl-3-methoxy-1-[2-hydroxy-(6-phenyl)-hex-3-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on



0,94 g 5-Amino-4-cyano-3-methoxy-1-[2-hydroxy-6-phenyl-hex-3-yl]-pyrazol werden in 5 ml Pyridin gelöst. Bei ca. 0°C werden 0,98 ml Phenylelessigsäurechlorid langsam zuge-
tropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei ca. 20°C gerührt. Dann werden noch 0,25 ml Phenylelessigsäurechlorid nachgegeben und 1 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit verdünnter Zitronensäurelösung extrahiert. Die Ethylacetatphase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Man erhält
so 2,16 g braunes Öl, das dann in einer Mischung aus 15 ml 1n Natronlauge und 0,78 ml 35% igem Wasserstoffperoxid 6 h auf 100°C erhitzt wird. Zur Aufarbeitung wird mit Eis versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatphasen werden mit verd. Thiosulfatlösung und mit verd. Zitronensäurelösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Man erhält 2 g Öl, das an Kieselgel (Merck Si60 0,04-0,063 mm) mit einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gemisch im Verhältnis von 50:0 bis 2:1 chromatographiert wird. Man erhält so mehrere Fraktionen, von denen eine nach

Eindampfen 0,185 g (= 15 % d.Th.) 6-Benzyl-3-methoxy-1-[2-hydroxy-(6-phenyl)-hex-3-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on als Diastereomerengemisch ergibt.

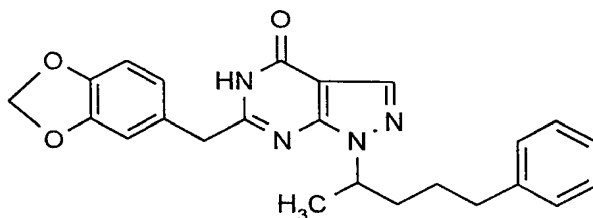
NMR (300 MHz, CD₃OD) 0,9 und 1,1[3]d J=8 Hz; 1,2-1,4[2]m; 1,65-1,8 und 1,95-2,1[2]m; 2,4-2,7[2]m; 3,9 [3]s; 3,95[2]s; 4,0-4,1[1]m; 4,4-4,55[1]m; 6,95-7,35[10]m.

5

Beispiel 46

6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on

10



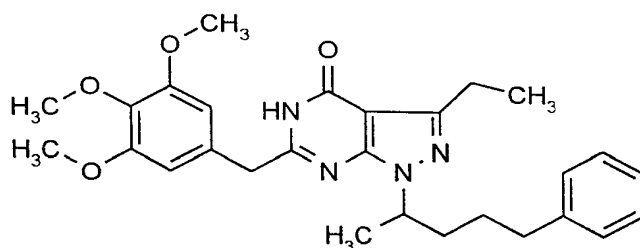
18 mg (0,066 mmol) 5-Amino-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid und 41 mg (0,21 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäuremethylester werden in 1 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butylatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 18 mg (64 %) eines Feststoffs, R_f = 0.34 (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

15

20

Beispiel 47

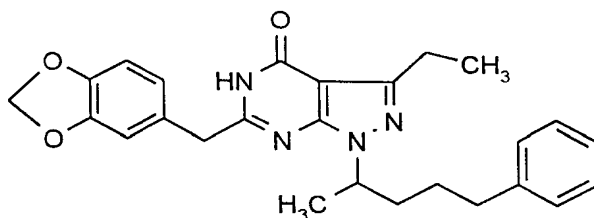
6-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on



400 mg (1,4 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäure-amid, 750 mg (6,7 mmol) Kalium-*tert.*-butanolat und 720 mg (3,0 mmol) 3,4,5-Trimethoxy-phenylelessigsäuremethylester werden in 10 ml Ethanol 16 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird mit 1N HCl sauer gestellt, 3 mal mit Dichlormethan extrahiert, die org. Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung ergibt 286 mg (40 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.62$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1).

Beispiel 48

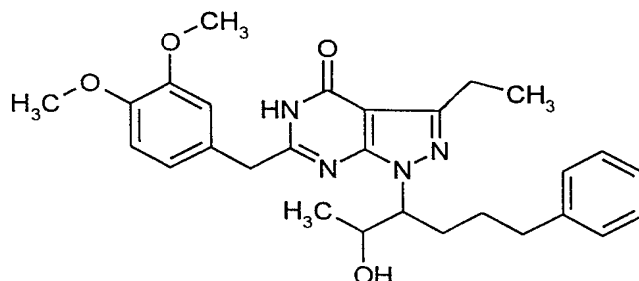
6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



19 mg (0,063 mmol) 5-Amino-1-(1-methyl-4-phenyl-butyl)-3-ethyl-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid und 35 mg (0,180 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,9 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butylatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 14 mg (48 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.64$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiele 49 und 50

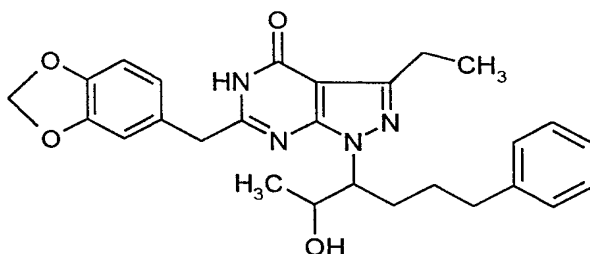
5 6-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one



1,0 g (3,03 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-ethyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid, 1,60 g Kalium-*tert*.-butylat und 1,40 g (19 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäuremethylester werden in 20 ml Ethanol über Nacht refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit 1N HCl extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/EE = 2:1, 1 % Ameisensäure) und chromatographische Trennung der Diastereomere ergibt 232 mg (16 %) des schneller eluierenden Diastereomeren, *R_f* = 0.2 (Cyclohexan/Essigester = 2:1) und 150 mg (10 %) des langsamer eluierenden Diastereomeren, *R_f* = 0.15 (Cyclohexan/Essigester = 2:1).

Beispiel 51

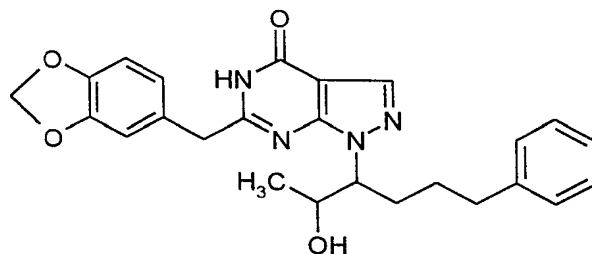
6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



10 mg (0,037 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-ethyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 30 mg (0,129 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert*-butylatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 3 mg (20 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.65$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 52

6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



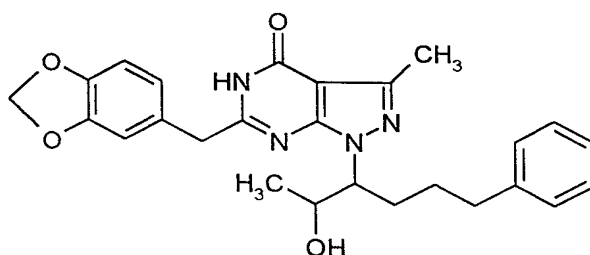
20 mg (0,066 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 41 mg (0,210 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäuremethylester werden in 1,06 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert*-butylatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographi-

sche Reinigung ergibt 19 mg (64 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.20$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 53

5

6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



10

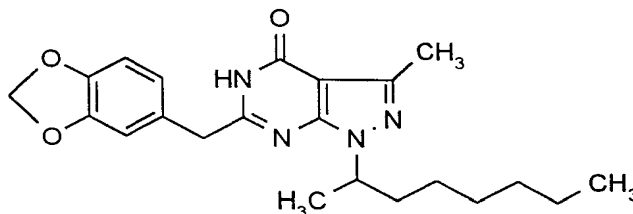
10 mg (0,037 mmol) 5-Amino-1-[1-(1-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-butyl]-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 30 mg (0,129 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butylatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 5 mg (31 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.44$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

15

Beispiel 54

20

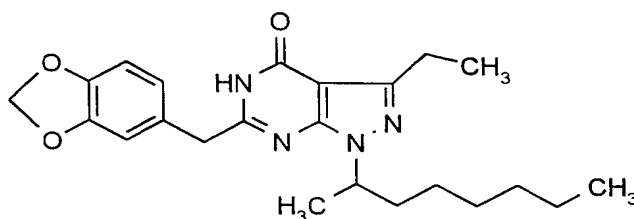
6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-(2-octyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



- 10 mg (0,037 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(2-octyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 30 mg (0,129 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butylatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 2 mg (16 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.67$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 55

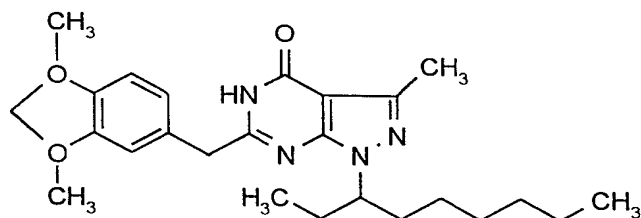
- 10 6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-(2-octyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



- 15 10 mg (0,037 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(2-octyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 30 mg (0,129 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butylatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 4 mg (25 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.76$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 56

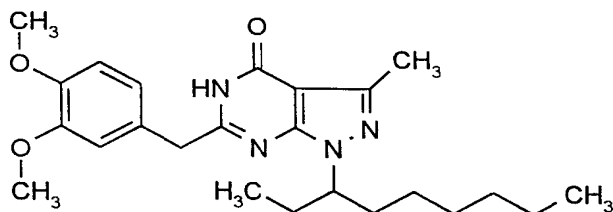
- 25 6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-(3-nonyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



15 mg (0,055 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(3-nonyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid
und 53 mg (0,274 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäuremethylester werden in
5 0.5 ml einer 0,5M ethanolischen Natriummethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß
erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogen-
carbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt
11,8 mg (52 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.65$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

10 **Beispiel 57**

6-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-1-(3-nonyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimi-
din-4-on

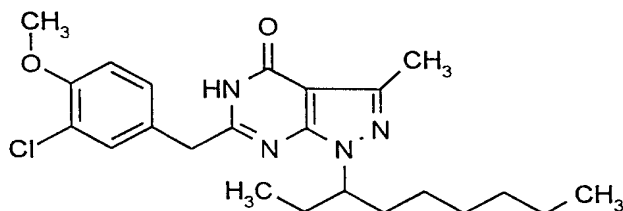


10 mg (0,036 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(3-nonyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid
und 57 mg (0,274 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäuremethylester werden in
0,5 ml einer 0,5M ethanolischen Natriummethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß
20 erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogen-
carbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt
7,3 mg (48 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.57$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 58

6-(3-Chlor-4-methoxy-benzyl)-1-(3-nonyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

5



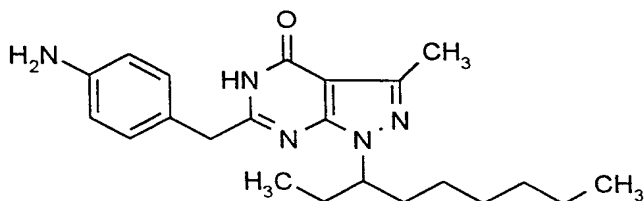
10

13 mg (0,050 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(3-nonyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 53 mg (0,248 mmol) 3-Chlor-4-methoxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,5 ml einer 0,5M ethanolischen Natriummethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 10 mg (47 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.265$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

15

Beispiel 59

6-(4-Amino-benzyl)-1-(3-nonyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



20

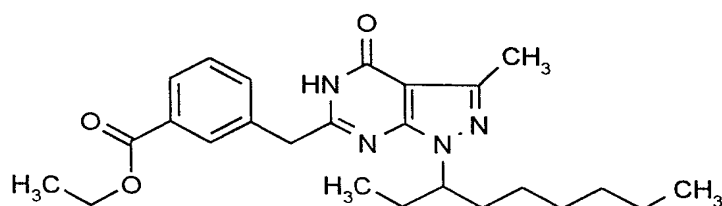
10 mg (0,037 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(3-nonyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 45 mg (0,274 mmol) 4-Aminophenylelessigsäuremethylester werden in 0,5 ml einer 0,5M ethanolischen Natriummethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung

werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 4,9 mg (35 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.45$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 60

5

6-(3-Ethoxycarbonyl-benzyl)-1-(3-nonyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



10

11 mg (0,042 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(3-nonyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 37 mg (0,167 mmol) 3-Ethoxycarbonylphenylelessigsäuremethylester werden in 0,5 ml einer 0,5M ethanolischen Natriummethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt

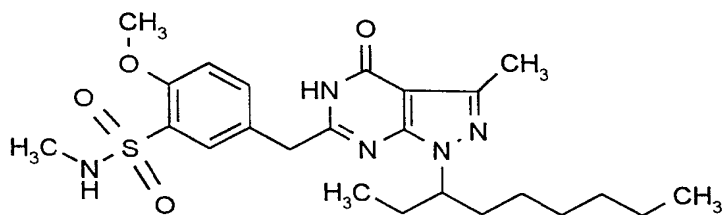
15

6,8 mg (37 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.47$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 61

20

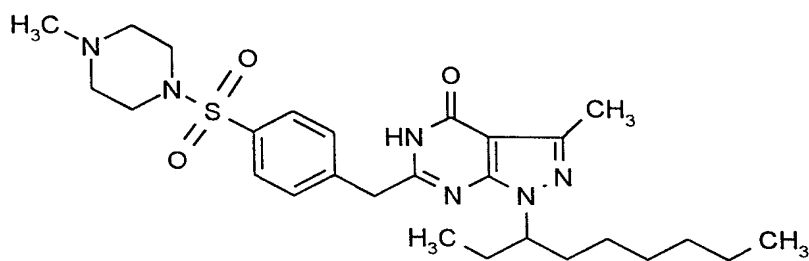
6-(3-N-methylaminosulfonyl-benzyl)-1-(3-nonyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



13 mg (0,050 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(3-nonyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 46 mg (0,167 mmol) 3-N-Methylaminosulfonyl-4-methoxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,5 ml einer 0,5M ethanolischen Natriumethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 3,8 mg (16 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.36$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 62

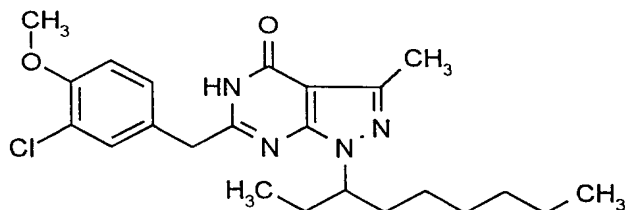
6-(4-N-methylpiperazinosulfonyl-benzyl)-1-(3-nonyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



18 mg (0,068 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(3-nonyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 86 mg (0,274 mmol) 4-N-Methylpiperazinosulfonylphenylelessigsäuremethylester werden in 0,5 ml einer 0,5M ethanolischen Natriumethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 17 mg (47 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.13$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 63

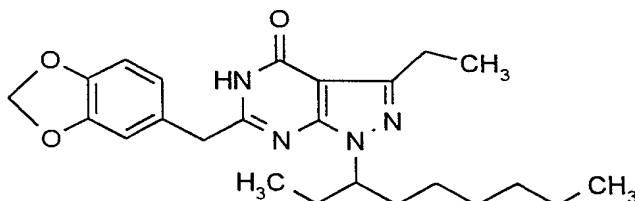
6-(3-Chlor-4-methoxy-benzyl)-1-(3-nonyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



13 mg (0,050 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(3-nonyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 53 mg (0,248 mmol) 3-Chlor-4-methoxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,5 ml einer 0,5M ethanolischen Natriumethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 10,1 mg (47 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.63$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

10 Beispiel 64

6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-(3-nonyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

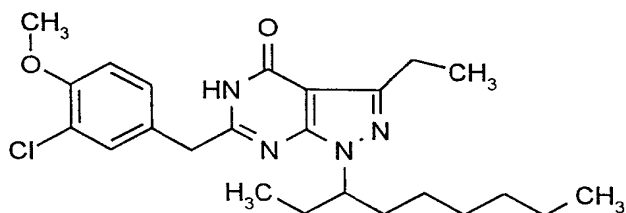


10 mg (0,037 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(3-nonyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 30 mg (0,129 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butylatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 2 mg (11 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.76$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 65

6-(3-Chlor-4-methoxy-benzyl)-1-(3-nonyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

5



10

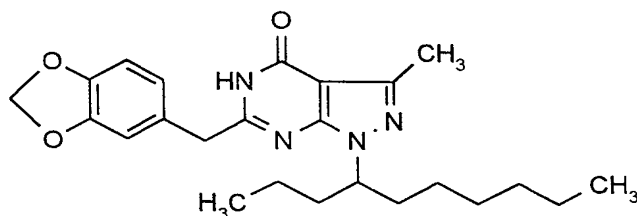
18 mg (0,065 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(3-nonyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 69 mg (0,323 mmol) 3-Chlor-4-methoxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,5 ml einer 0,5M ethanolischen Natriumethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 8 mg (28 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.75$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

15

Beispiel 66

6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-(4-decyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

20



25

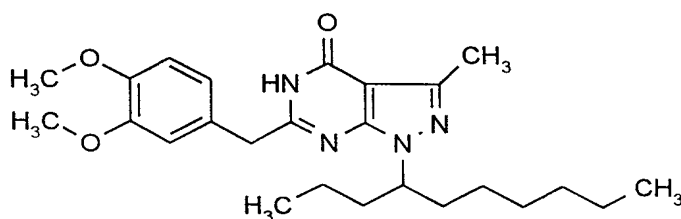
6 mg (0,021 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,103 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Natriumethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogen-

carbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 5,4 mg (59 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.60$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 67

5

6-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-1-(4-decyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



10

6 mg (0,021 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,095 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogen-

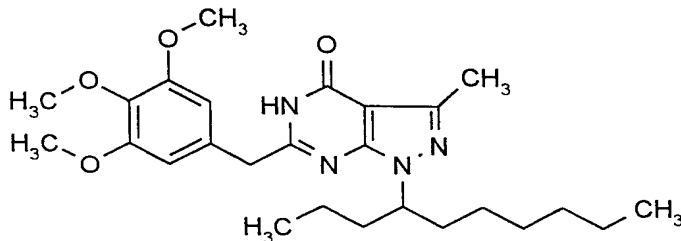
15

carbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 2,4 mg (26 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.66$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 68

20

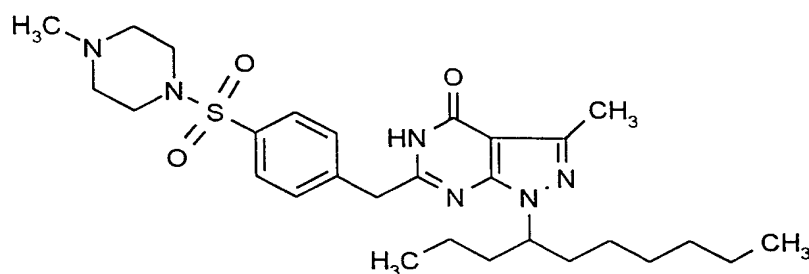
6-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-1-(4-decyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



- 6 mg (0,021 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,083 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenylessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 2,9 mg (29 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.50$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 69

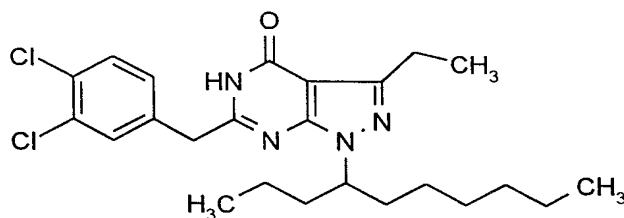
- 10 6-(4-N-methylpiperazinosulfonyl-benzyl)-1-(4-decyl)-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



- 15 6 mg (0,021 mmol) 5-Amino-3-methyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,064 mmol) 4-N-Methylpiperazinosulfonylphenylessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische
20 Reinigung ergibt 2 mg (17 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.45$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 70

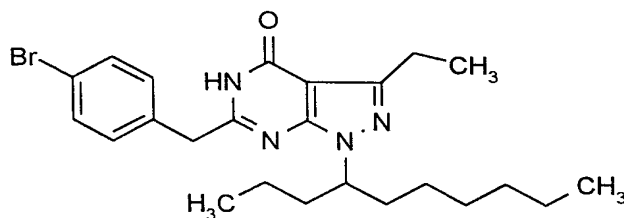
- 25 6-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(4-decyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



10 mg (0,02 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(4-decyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid und
 20 mg (0,091 mmol) 3,4-Dichlorphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer
 5 0,5M ethanolischen Natriumethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach
 Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung
 werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 4 mg (45 %) eines
 Feststoffs, $R_f = 0.67$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

10 Beispiel 71

6-(4-Brom-benzyl)-1-(4-decyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



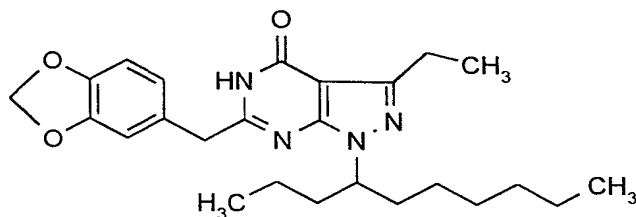
15

10 mg (0,034 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(4-decyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid
 und 20 mg (0,087 mmol) 4-Bromphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer
 0,5M ethanolischen Natriumethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach
 Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung
 20 werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 7 mg (67 %) eines
 Feststoffs, $R_f = 0.69$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 72

6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-(4-decyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

5



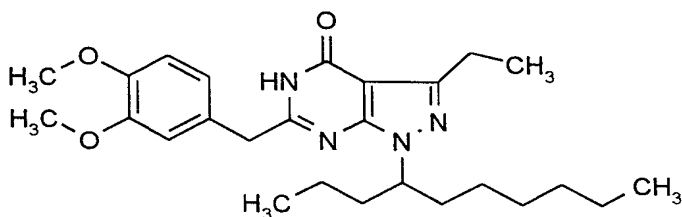
10

10 mg (0,034 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,103 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Natriumethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 4 mg (48 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.68$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

15

Beispiel 73

6-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-1-(4-decyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



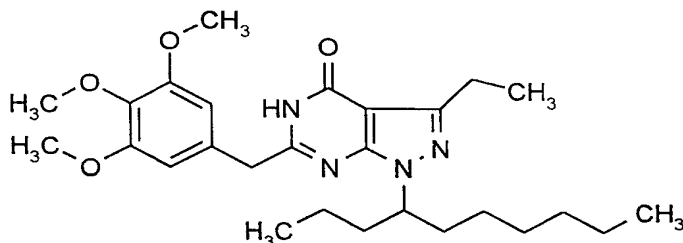
20

6 mg (0,02 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,095 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butylatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt.

Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 4 mg (42 %) eines Feststoffs, $R_f = 0,47$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

5 Beispiel 74

6-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-1-(4-decyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

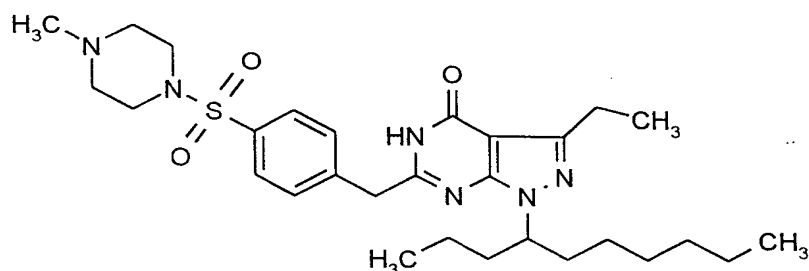


6 mg (0,02 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,083 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butylatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt.

Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 5,5 mg (55 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.47$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 75

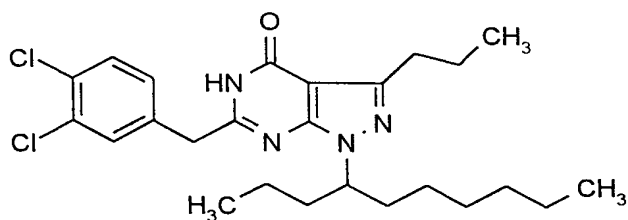
6-(4-N-methylpiperazinosulfonyl-benzyl)-1-(4-decyl)-3-ethyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



6 mg (0,02 mmol) 5-Amino-3-ethyl-1-(4-decyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid und
 20 mg (0,064 mmol) 4-N-methylpiperazinosulfonylphenylelessigsäuremethylester wer-
 5 den in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butylatlösung 6 Stunden am
 Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natrium-
 hydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung
 ergibt 4,3 mg (38 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.50$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

10 Beispiel 76

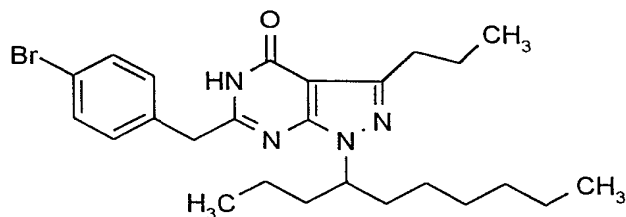
6-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(4-decyl)-3-propyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-
 on



10 mg (0,019 mmol) 5-Amino-3-propyl-1-(4-decyl)-1H-pyrazol-4-carbonsäureamid
 und 20 mg (0,091 mmol) 3,4-Dichlorphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml
 einer 0,5M ethanolischen Natriummethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt.
 20 Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencar-
 bonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 5 mg
 (48 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.70$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 77

6-(4-Brom-benzyl)-1-(4-decyl)-3-propyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



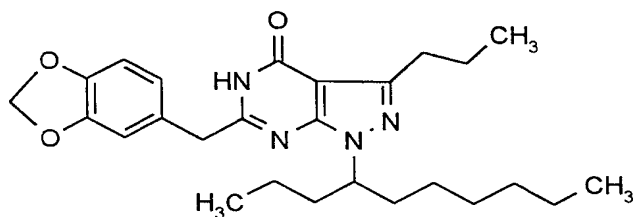
5

10 mg (0,032 mmol) 5-Amino-3-propyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,087 mmol) 4-Bromphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Natriummethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 5 mg (53 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.69$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

10

Beispiel 78

6-(3,4-Methylenedioxy-benzyl)-1-(4-decyl)-3-propyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



20

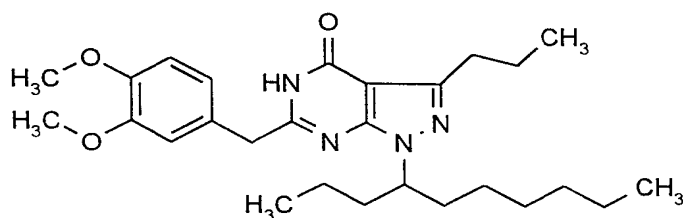
6 mg (0,019 mmol) 5-Amino-3-propyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,103 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Natriummethanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogen-

carbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 4,1 mg (47 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.68$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 79

5

6-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-1-(4-decyl)-3-propyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



10

6 mg (0,019 mmol) 5-Amino-3-propyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,095 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt

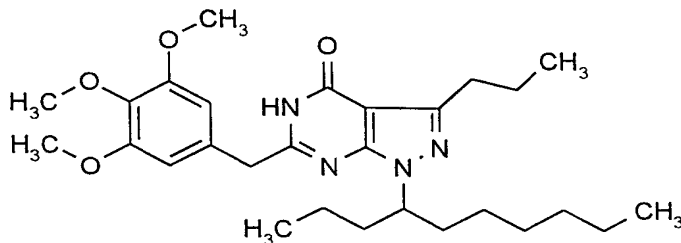
15

6,6 mg (68 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.25$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 80

20

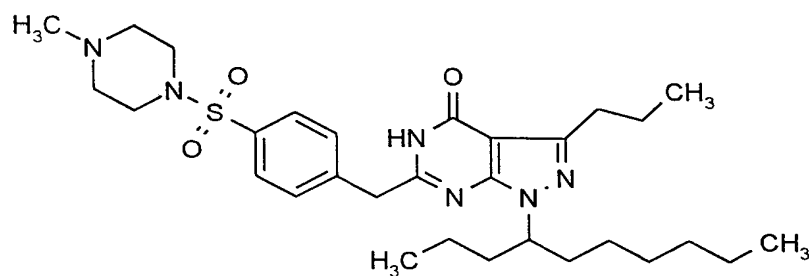
6-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-1-(4-decyl)-3-propyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



- 6 mg (0,019 mmol) 5-Amino-3-propyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,083 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenylessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische Reinigung ergibt 5,1 mg (56 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.17$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiel 81

- 10 6-(4-N-methylpiperazinosulfonyl-benzyl)-1-(4-decyl)-3-propyl-1,5-dihydro-pyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-on

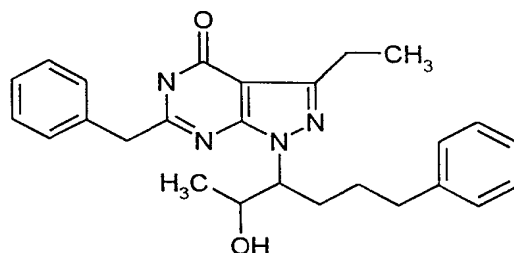


- 15 6 mg (0,019 mmol) 5-Amino-3-propyl-1-(4-decyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureamid und 20 mg (0,064 mmol) 4-N-Methylpiperazinosulfonylphenylessigsäuremethylester werden in 0,3 ml einer 0,5M ethanolischen Kalium-*tert.*-butanolatlösung 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung werden die Phasen getrennt. Chromatographische
20 Reinigung ergibt 4 mg (36 %) eines Feststoffs, $R_f = 0.16$ (Dichlormethan/Methanol = 15:1).

Beispiele 82 und 83

6-Benzyl-3-ethyl-1-[2-hydroxy-(6-phenyl)-hex-3-yl]-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5H)-on

5



6 mg (0,02 mmol) 5-Amino-4-acetamido-3-ethyl-1-[2-hydroxy-6-phenyl-hex-3-yl]-pyrazol
(Diastereomerengemisch) werden zusammen mit ca. 20 mg (0,08 mmol) Phenylessigester
und 0,2 ml (0,1 mmol 0,5 molarer NaOEt in EtOH 1,5 h unter Argon am Rückfluß erhitzt.
Der Ansatz wird mit 0,5 ml Dichlormethan und 0,5 ml 10 % Natriumhydrogen-
carbonatlösung versetzt und kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und
durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält so zwei Fraktionen:

0,5 mg (= 5,8 % d.Th.) unpolareres Diastereomer von 6-Benzyl-3-ethyl-1-[2-hydroxy-(6-
phenyl)-hex-3-yl]-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5H)-on

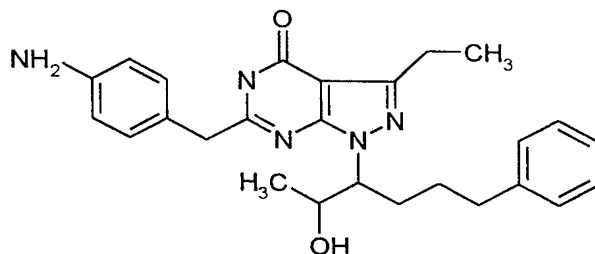
(DC R_F -Wert = 0,75; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1; Merck Si60 Art.-
Nr. 1.05719) und

0,3 mg (= 3,5 % d.Th.) polareres Diastereomer von 6-Benzyl-3-ethyl-1-[2-hydroxy-
(6-phenyl)-hex-3-yl]-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5H)-on

(DC R_F -Wert = 0.57; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1; Merck Si60 Art.-
Nr. 1.05719).

Beispiel 84

6-(4-Aminobenzyl)-3-ethyl-1-[2-hydroxy-(6-phenyl)-hex-3-yl]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-
4(5H)-on

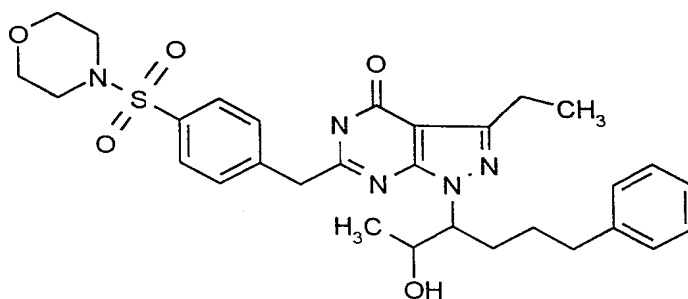


6 mg (0,02 mmol) 5-Amino-4-acetamido-3-ethyl-1-[2-hydroxy-6-phenyl-hex-3-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-one (Diastereomerengemisch) werden zusammen mit ca. 20 mg (0,08 mmol) 4-Aminophenyl-essigester und 0,2 ml (0,1 mmol) 0,5 molarer NaOEt in EtOH 1,5 h unter Argon am Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit 0,5 ml Dichlormethan und 0,5 ml 10 % Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält so eine saubere Fraktion:

1,6 mg (= 18 % d.Th.) 6-(4-Aminobenzyl)-3-ethyl-1-[2-hydroxy-(6-phenyl)-hex-3-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on (Diastereomerengemisch)
(DC R_F -Wert = 0.49; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1; Merck Si60 Art.-Nr. 1.05719).

Beispiel 85

6-(4-Morpholinosulfonylbenzyl)-3-ethyl-1-[2-hydroxy-(6-phenyl)-hex-3-yl]-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-on

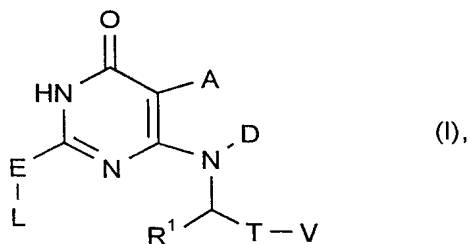


5 6 mg (0,02 mmol) 5-Amino-4-acetamido-3-ethyl-1-[2-hydroxy-6-phenyl-hex-3-yl]-pyrazol (Diastereomerengemisch) werden zusammen mit ca. 20 mg (0,08 mmol) 4-Morpholinosulfonylphenylessigester und 0,2 ml (0,1 mmol) 0,5 molarer NaOEt in EtOH 1,5 h unter Argon am Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit 0,5 ml Dichlormethan und 0,5 ml 10 % Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und kräftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält so eine saubere Fraktion:

10 2,0 mg (= 18 % d.Th.) 6-(4-Morpholinosulfonylbenzyl)-3-ethyl-1-[2-hydroxy-(6-phenyl)-hex-3-yl]-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5H)-on (Diastereomerengemisch) (DC R_f -Wert = 0,61; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1, Merck Si60 Art.-Nr. 1.05719).

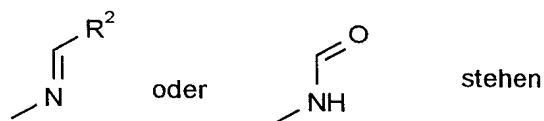
Patentansprüche

1. 1,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-b]-pyrimidinon-derivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



worin

R^2 Aryl bis 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Hydroxyl, Trifluormethyl, Halogen, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder Wasserstoff, Trifluormethyl, Cyano, Carboxyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R⁴ oder -OSO₂R⁵ substituiert ist,

worin

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O oder einen Rest -NR⁶ enthalten kann,

worin

R⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl ist bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

R⁵ Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

E für eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylenkette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder für die C=O-Gruppe steht,

L und V gleich oder verschieden sind und für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O stehen, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(W)_a-NR^7R^8$ substituiert sind,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

W einen Rest der Formel $-CO$ oder $-SO_2$ bedeutet,

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^3 und R^4 haben,

und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(W')_b-NR^9R^{10}$ substituiert sind,

worin

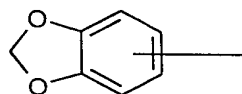
b die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung von R^3 und R^4 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

W' die oben angegebene Bedeutung von W hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

oder

L für einen Rest der Formel



steht,

oder

V für Methyl steht,

T für einen Rest der Formel $-CH_2-X-Y-$ steht,

worin

X eine Bindung bedeutet oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die $-NH$ -Gruppe bedeutet,

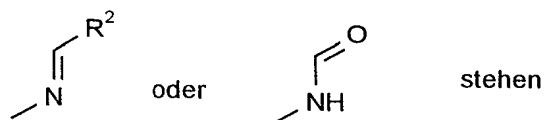
Y eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und deren Tautomere und Salze.

2. 1,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-b]-pyrimidinon-derivate der Formel nach Anspruch 1,

in welcher

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



5 worin

10 R^2 Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder
verschieden durch Nitro, Cyano, Hydroxyl, Trifluormethyl, Fluor,
Chlor, Brom, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes
Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlen-
stoffatomen substituiert ist, oder
Wasserstoff, Trifluormethyl, Cyano, Carboxyl, geradkettiges oder
verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6
Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
15 bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch
Hydroxy substituiert ist,

20 R^1 für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
steht, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen
steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe
der Formel $-\text{NR}^3\text{R}^4$ oder $\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^5$ substituiert ist,

25 worin

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5
Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-Piperidinyl- oder Piperazinylring bilden, wobei letzterer gegebenenfalls über die Stickstofffunktion durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5

und

R⁵ Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

E für eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylkette mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder für die C=O-Gruppe steht,

15

L und V gleich oder verschieden sind und für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Indolyl oder Furyl stehen, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Nitro, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -(W)_aNR⁷R⁸ substituiert ist,

20

worin

25

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

W einen Rest der Formel -CO oder -SO₂ bedeutet,

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben,

30

und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Indolyl, Thienyl oder Furyl gegebenenfalls durch Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrol oder Pyrimidyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(W')_bNR^9R^{10}$ substituiert sind,

worin

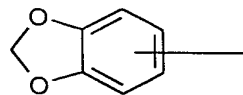
b die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

W' die oben angegebene Bedeutung von W hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung von R^3 und R^4 haben,

oder

L für einen Rest der Formel



steht,

oder

V für Methyl steht,

T für einen Rest der Formel $-CH_2-X-Y-$ steht,

worin

X eine Bindung bedeutet oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die -NH-Gruppe bedeutet,

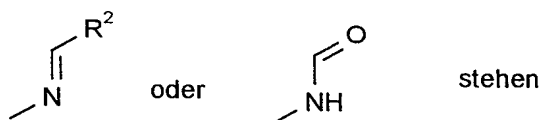
Y eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und deren Tautomere und Salze.

3. 1,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-b]-pyrimidinon-derivate der Formel (I) nach Anspruch 1

in welcher

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



worin

R² Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Cyano, Hydroxyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Carboxyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Amino oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder Wasserstoff, Trifluormethyl, Cyano, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Amino oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R¹ für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Azido oder durch eine Gruppe der Formel-NR³R⁴ oder O-SO₂R⁵ substituiert ist,

worin

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Piperdinyl- oder Piperazinylring bilden, wobei letzterer gegebenenfalls über die Stickstofffunktion durch Methyl substituiert ist,

und

R⁵ Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

E für eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylkette mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder
für die C=O-Gruppe steht,

L und V gleich oder verschieden sind und für Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Indolyl oder Pyridyl stehen, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel
-(W)_aNR⁷R⁸ substituiert sind,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5 W einen Rest der Formel $-\text{CO}$ oder $-\text{SO}_2$ bedeutet,

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^3 und R^4 haben,

10 und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Furyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Trifluormethyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(\text{W}')_b\text{NR}^9\text{R}^{10}$ substituiert sind,

worin

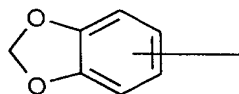
20 b die oben angegebene Bedeutung von a hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

W' die oben angegebene Bedeutung von W hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

25 R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung von R^3 und R^4 haben,

oder

L für einen Rest der Formel



steht,

30 oder

V für Methyl steht,

T für einen Rest der Formel $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{Y}-$ steht,

5

worin

X eine Bindung bedeutet oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die $-\text{NH}$ -Gruppe bedeutet,

10

Y eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet

und deren Tautomere und Salze.

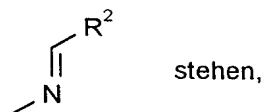
15

4. 1,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-b]-pyrimidinon-derivate der Ansprüche 1 bis 3 als Arzneimittel.

5. Verfahren zur Herstellung von 1,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-b]-pyrimidinon-derivate nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man

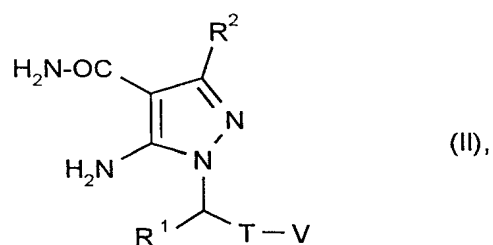
20

[A] im Fall A und D gemeinsam für den Rest der Formel



25

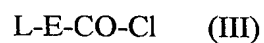
zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

5 R^1 , R^2 , T und VL die angegebene Bedeutung haben,

durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



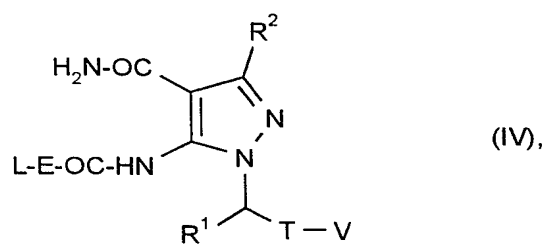
10

in welcher

E und L die angegebene Bedeutung haben,

15 in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



20

in welcher

E, L, T, V, R^1 und R^2 die angegebene Bedeutung haben,

überführt und anschließend mit Basen cyclisiert,

oder

- 5 [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) unter direkter Cyclisierung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa)



- 10 in welcher

E und L die oben angegebene Bedeutung haben,

und

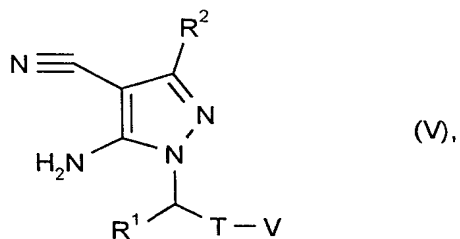
- 15 R^{11} für Methyl oder Ethyl steht,

umsetzt,

- 20 und in einem zweiten Schritt in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base cyclisiert,

oder

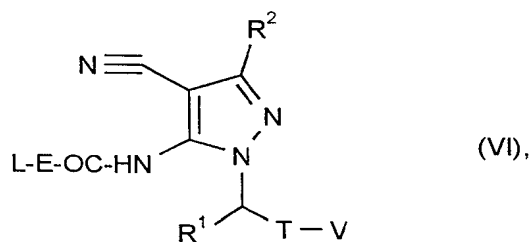
- 25 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

R^1 , R^2 , T und V die oben angegebene Bedeutung haben,

- 5 zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



10

in welcher

R^1 , R^2 , E, L, T und V die oben angegebene Bedeutung haben,

15

umsetzt,

und in einem zweiten Schritt in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base und eines Oxidationsmittels cyclisiert,

20

oder

[D] im Fall, daß A und D gemeinsam für den Rest der Formel



25

die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher R² für Methoxy steht, in dem System Natriumjodid / Trimethylchlorsilan in inerten Lösemitteln umsetzt,

5 und gegebenenfalls die unter R¹ aufgeführten Substituenten durch Folgereaktionen wie Acylierung, Oxidation, Substitution und/oder Reduktionen einführt bzw. derivatisiert,

10 und ebenso die oben unter L und V aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden einführt und/oder variiert.

6. Arzneimittel enthaltend mindestens ein 1,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-b]-pyrimidinon-derivat nach Anspruch 1 bis 3 sowie pharmakologisch unbedenkliche Formulierungshilfsstoffe.

15

7. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Erkrankungen, peripherer Gefäßerkrankungen sowie Erkrankungen des Urogenitaltraktes.

20

8. Arzneimittel nach Anspruch 6 und 7 zur Behandlung von Impotenz.

9. Verwendung von 1,5-Dihydro-pyrazolo[3,4-b]-pyrimidinon-derivaten nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.

25

10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen, peripheren Gefäßerkrankungen sowie Erkrankungen des Urogenitaltraktes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ational Application No

PCT/EP 98/01086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D487/04 A61K31/505 //(C07D487/04,239:00,231:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X | DE 11 53 023 B (CIBA) 22 August 1963 see column 1, line 1 - line 43 --- | 1,6 |
| A | WO 96 28429 A (SANOFI WINHROP) 19 September 1996 cited in the application see claims 1,13 ----- | 1,6 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 July 1998

Date of mailing of the international search report

24/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/01086

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| DE 1153023 | B | NONE | |
| WO 9628429 | A | 19-09-1996 | |
| | | US 5656629 A | 12-08-1997 |
| | | AU 5418896 A | 02-10-1996 |
| | | CA 2211669 A | 19-09-1996 |
| | | EP 0813527 A | 29-12-1997 |
| | | NO 974151 A | 04-11-1997 |
| | | PL 322380 A | 19-01-1998 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01086

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D487/04 A61K31/505 //(C07D487/04,239:00,231:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | DE 11 53 023 B (CIBA) 22.August 1963 siehe Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 43 ---- | 1,6 |
| A | WO 96 28429 A (SANOFI WINHROP) 19.September 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,13 ----- | 1,6 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15.Juli 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/07/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In: tionales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01086

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| DE 1153023 B | | KEINE | |
| WO 9628429 A | 19-09-1996 | US 5656629 A | 12-08-1997 |
| | | AU 5418896 A | 02-10-1996 |
| | | CA 2211669 A | 19-09-1996 |
| | | EP 0813527 A | 29-12-1997 |
| | | NO 974151 A | 04-11-1997 |
| | | PL 322380 A | 19-01-1998 |